Machine Translated by Google

INTERNATIONAL KONFERENCE OM HARMONISERING AF TEKNISKE INSTRUKTIONER
KRAV TIL REGISTRERING AF LÆGEMIDLER TIL MENNESKELIGE BEHANDLINGER
BRUGE

ICH HARMONISERET TREPARTSRETTELINE

VALG AF KONTROLGRUPPE OG RELATEREDE PROBLEMER I KLINISKE FORSØG

E10

Nuværende version af *trin*
4 dateret 20. juli 2000

Denne retningslinje er blevet udviklet af den relevante ICH-ekspertgruppe og har været genstand for høring af de regulerende parter i overensstemmelse med ICH-processen. I trin 4 af processen anbefales det endelige udkast til vedtagelse af de regulerende organer i Den Europæiske Union, Japan og USA.

Machine Translated by Google

E10
Dokumenthistorik

Først Kodificering	Historie	Dato	Ny Kodificering **November 2005**
E10	Godkendelse af styringskomitéen under *trin 2* og offentliggørelse til offentlig høring.	7 maj 1999	E10

Nuværende *trin 4*- version

E10	Godkendelse af styringskomitéen under *trin 4* og anbefaling til vedtagelse til de tre ICH-reguleringsorganer.	20 juli 2000	E10

Machine Translated by Google

VALG AF KONTROLGRUPPE OG RELATEREDE

PROBLEMER I KLINISKE FORSØG

ICH Harmoniseret Trepartsretningslinje

Efter at have nået *trin 4* i ICH-processen på ICH-styringskomitéens møde den 20. juli 2000, anbefales denne retningslinje til vedtagelse for de tre regulerende parter i ICH.

INDHOLDSFORTEGNELSE

1. INDLEDNING 1

1.1 Generel ordning og retningslinjens formål 1

1.2 Kontrolgruppens formål 2

1.2.1 Randomisering..... 2

1.2.2 Blænding..... 3

1.3 Typer af kontroller..... 3

1.3.1 Placebo-samtidig kontrol..... 4

1.3.2 Samtidig kontrol uden behandling..... 4

1.3.3 Dosis-respons samtidig kontrol..... 4

1.3.4 Aktiv (positiv) samtidig kontrol 5

1.3.5 Ekstern kontrol (inklusive historisk kontrol) 5

1.3.6 Flere kontrolgrupper 5

1.4 Formål med kliniske forsøg og relaterede problemstillinger 5

1.4.1 Bevis for effekt..... 5

1.4.2 Sammenlignende effekt og sikkerhed 6

1.4.3 Retfærdighed i sammenligninger..... 6

1.4.3.1 Dosis 6

1.4.3.2 Patientpopulation..... 7

1.4.3.3 Valg og timing af slutpunkter..... 7

1.5 Analysefølsomhed..... 7

1.5.1 Assayfølsomhed i ikke-inferioritets- eller ækvivalensforsøg 8

1.5.1.1 Historisk evidens for følsomhed over for lægemidlers virkninger og valg af ikke-inferioritetsmargenen 9

1.5.1.2 Passende retssagsadfærd..... 11

1.5.2 Assayfølsomhed i forsøg, der har til formål at demonstrere overlegenhed 12

2. DETALJERET OVERVEJELSE AF KONTROLTYPER..... 13

2.1 Placebokontrol 13

2.1.1 Beskrivelse (se afsnit 1.3.1) 13

2.1.2 Evne til at minimere bias 13

Machine Translated by Google

2.1.3 Etiske spørgsmål 13
2.1.4 Nytten af placebokontrollerede forsøg og validiteten af inferens i særlige situationer..... 14
2.1.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer..... 15
2.1.5.1. Yderligere kontrolgrupper 15
2.1.5.1.1 Tre-armet forsøg; Placebo og aktiv kontrol..... 15
2.1.5.1.2 Yderligere doser 15
2.1.5.1.3 Faktoriske designs 15
2.1.5.2 Andre ændringer af studiedesignet..... 15
2.1.5.2.1 Tillægsstudie, placebokontrolleret; erstatningsstudie 15
2.1.5.2.2 "Tidlig flugt"; redningsbehandling 16
2.1.5.2.3 Begrænset placeboperiode..... 16
2.1.5.2.4 Randomiseret udtrækning..... 16
2.1.5.2.5 Andre designhensyn..... 18
2.1.6 Fordele ved placebokontrollerede forsøg 18
2.1.6.1 Evne til at demonstrere effekt..... 18
2.1.6.2 Målinger af "absolut" effekt og sikkerhed..... 18
2.1.6.3 Effektivitet..... 18
2.1.6.4 Minimering af effekten af forsøgspersonens og undersøgerens forventninger..... 18
2.1.7 Ulemper ved placebokontrollerede forsøg..... 18
2.1.7.1 Etiske bekymringer (se afsnit 2.1.3 og 2.1.4) 18
2.1.7.2 Praktiske bekymringer for patienter og læger 19
2.1.7.3 Generaliserbarhed 19
2.1.7.4 Ingen sammenlignende oplysninger..... 19

2.2 Samtidig kontrol uden behandling (se afsnit 1.3.2)..... 19

2.3 Dosis-respons samtidig kontrol (se afsnit 1.3.3)..... 20
2.3.1 Beskrivelse..... 20
2.3.2 Evne til at minimere bias 20
2.3.3 Etiske spørgsmål 20
2.3.4 Nytten af dosis-responsstudier og validiteten af inferens i særlige situationer..... 21
2.3.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer..... 21
2.3.6 Fordele ved dosis-responsforsøg..... 21
2.3.6.1 Effektivitet..... 21
2.3.6.2 Mulig etisk fordel..... 21
2.3.7 Ulemper ved dosis-respons-undersøgelse..... 21

Machine Translated by Google

2.4 Aktiv kontrol (se afsnit 1.3.4) 22
2.4.1 Beskrivelse..... 22
2.4.2 Evne til at minimere bias 22
2.4.3 Etiske spørgsmål 22
2.4.4 Nytten af aktive kontrolforsøg og validiteten af inferens i særlige situationer..... 23
2.4.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer..... 23
2.4.6 Fordele ved aktive kontrolforsøg 23
2.4.6.1 Etiske og praktiske fordele..... 23
2.4.6.2 Informationsindhold..... 23
2.4.7 Ulemper ved aktive kontrolforsøg 23
2.4.7.1 Informationsindhold..... 23
2.4.7.2 Stor stikprøvestørrelse 24
2.5 Ekstern kontrol (herunder historisk kontrol, se afsnit 1.3.5) 24
2.5.1 Beskrivelse..... 24
2.5.2 Evne til at minimere bias 24
2.5.3 Etiske spørgsmål 25
2.5.4 Nytten af eksternt kontrollerede forsøg og gyldigheden af inferens i særlige situationer..... 26
2.5.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer 26
2.5.6 Fordele ved eksternt kontrollerede forsøg 27
2.5.7 Ulemper ved eksternt kontrollerede forsøg 27
3. VALG AF DEN SAMTIDIGE KONTROLGRUPPE..... 27
Tabel 1. Nytteværdien af specifikke samtidige kontroltyper i forskellige situationer 28
Figur 1 Valg af samtidig kontrol til demonstration af effekt 29

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

VALG AF KONTROLGRUPPE OG RELATEREDE PROBLEMER I KLINISKE FORSØG

1. INDLEDNING

Valget af kontrolgruppe er altid en afgørende beslutning i design af et klinisk forsøg. Dette valg påvirker de konklusioner, der kan drages af forsøget, forsøgets etiske acceptabilitet, i hvilken grad bias i udførelsen og analysen af undersøgelsen kan minimeres, de typer forsøgspersoner, der kan rekrutteres, og rekrutteringstempoet, den type endepunkter, der kan undersøges, resultaternes offentlige og videnskabelige troværdighed, resultaternes acceptabilitet fra regulerende myndigheder og mange andre træk ved undersøgelsen, dens udførelsen og fortolkningen.

1.1 Generel ordning og formål med retningslinjen

Formålet med denne retningslinje er at beskrive de generelle principper, der er involveret i valg af en kontrolgruppe til kliniske forsøg, der har til formål at demonstrere effekten af en behandling, og at diskutere relaterede spørgsmål vedrørende forsøgsdesign og -udførelse. Denne retningslinje omhandler ikke de lovgivningsmæssige krav i nogen region, men beskriver, hvad forsøg, der bruger hvert design, kan demonstrere. De generelle principper, der er beskrevet i denne retningslinje, er relevante for ethvert kontrolleret forsøg, men valget af kontrolgruppe er af særlig afgørende betydning for kliniske forsøg, der udføres under lægemiddeludvikling for at demonstrere effekt. Valget af kontrolgruppe bør overvejes i sammenhæng med tilgængelige standardterapier, tilstrækkeligheden af evidensen til at understøtte det valgte design og etiske overvejelser.

Denne retningslinje beskriver først formålet med kontrolgruppen og de typer af kontrolgrupper, der almindeligvis anvendes til at demonstrere effekt. Derefter diskuteres de kritiske design- og fortolkningsproblemer forbundet med brugen af et aktivt kontrolleret forsøg til at demonstrere effekt ved at vise non-inferioritet eller ækvivalens i forhold til kontrolforsøg (afsnit 1.5). Der er omstændigheder, hvor et fund af non-inferioritet ikke kan fortolkes som bevis for effekt. For at et fund af non-inferioritet kan fortolkes som bevis for effekt, skal forsøget have været i stand til at skelne mellem effektive fra mindre effektive eller ineffektive behandlinger.

Retningslinjen beskriver derefter forsøg med hver type kontrolgruppe mere detaljeret (se afsnit 2.-2.5.7) og tager for hver af dem højde for:

- Dens evne til at minimere bias
- Etiske og praktiske problemstillinger forbundet med brugen af den
- Dens anvendelighed og kvaliteten af inferens i bestemte situationer
- Ændringer af studiedesign eller kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle bekymringer
- Dens samlede fordele og ulemper

Adskillige andre ICH-retningslinjer er særligt relevante for denne retningslinje:

- E3: Struktur og indhold af kliniske studierapporter
- E4: Dosis-responsinformation til støtte for lægemiddelregistrering
- E5: Etniske faktorer
- E6: God klinisk praksis: Konsolideret retningslinje
- E8: Generelle overvejelser ved kliniske forsøg
- E9: Statistiske principper for kliniske forsøg

Machine Translated by Google

Selvom forsøg med en hvilken som helst af de kontrolgrupper, der er beskrevet og diskuteret i denne retningslinje, kan være nyttige og acceptable i kliniske forsøg, der tjener som grundlag for markedsføringsgodkendelse under i det mindste nogle omstændigheder, er de ikke lige så passende eller nyttige i alle tilfælde. Den generelle tilgang til valg af kontroltype er beskrevet i afsnit 3, figur 1 og tabel 1.

Selvom denne retningslinje primært fokuserer på kliniske forsøg, der har til formål at vurdere en behandlings effektivitet, gælder mange af de diskuterede overvejelser også for vurdering af specifikke sikkerhedshypoteser og for sammenligninger af sikkerhed eller effektivitet af to behandlinger.

1.2 Kontrolgruppens formål Kontrolgrupper

har ét hovedformål: at muliggøre skelnen mellem patientresultater (f.eks. ændringer i symptomer, tegn eller anden morbiditet) forårsaget af testbehandlingen fra resultater forårsaget af andre faktorer, såsom sygdommens naturlige progression, observatørens eller patientens forventninger eller anden behandling. Kontrolgruppens erfaring fortæller os, hvad der ville være sket med patienterne, hvis de ikke havde modtaget testbehandlingen, eller hvis de havde modtaget en anden behandling, der vides at være effektiv.

Hvis sygdomsforløbet var ensartet i en given patientpopulation, eller forudsigeligt ud fra patientkarakteristika, således at resultatet kunne forudsiges pålideligt for en given forsøgsperson eller gruppe af forsøgspersoner, kunne behandlingsresultaterne simpelthen sammenlignes med det kendte resultat uden behandling. For eksempel kunne man antage, at smerten ville have varet ved i en defineret periode, at blodtrykket ikke ville have ændret sig, at depressionen ville have varet i en defineret periode, at tumorerne ville have udviklet sig, eller at dødeligheden efter et akut infarkt ville have været den samme som tidligere set.

I usædvanlige tilfælde er sygdomsforløbet faktisk forudsigeligt i en defineret population, og det kan være muligt at bruge en lignende patientgruppe, der tidligere er undersøgt, som historisk kontrolgruppe (se afsnit 1.3.5). I de fleste situationer er en samtidig kontrolgruppe dog nødvendig, fordi det ikke er muligt at forudsige resultatet med tilstrækkelig nøjagtighed eller sikkerhed.

En samtidig kontrolgruppe er en gruppe, der er valgt fra den samme population som testgruppen og behandlet på en defineret måde som en del af det samme forsøg, der undersøger testbehandlingen, og over samme tidsperiode. Test- og kontrolgrupperne skal være ens med hensyn til alle baseline- og behandlingsvariabler, der kan påvirke resultatet, bortset fra studiebehandlingen. Manglende opnåelse af denne lighed kan introducere bias i studiet. Bias her (og som brugt i ICH E9) betyder den systematiske tendens i ethvert aspekt af design, udførelse, analyse og fortolkning af resultaterne af kliniske forsøg til at få estimatet af en behandlingseffekt til at afvige fra dens sande værdi.

Randomisering og blinding er de to teknikker, der normalt anvendes til at minimere risikoen for sådan bias og til at sikre, at testbehandlings- og kontrolgrupperne er ens ved studiets start og behandles ens i løbet af studiet (se ICH E9). Om et forsøgsdesign inkluderer disse funktioner, er en afgørende faktor for dets kvalitet og overbevisningsevne.

1.2.1 Randomisering

Sikring af, at forsøgspopulationerne er ens i test- og kontrolgrupper, opnås bedst ved tilfældigt at opdele en enkelt stikprøvepopulation i grupper, der modtager test- eller kontrolbehandlingerne. Randomisering undgår systematiske forskelle mellem grupper med hensyn til kendte eller ukendte baselinevariabler, der kan påvirke resultatet. Manglende evne til at eliminere systematiske forskelle mellem behandlingsgrupper er en

Machine Translated by Google

et stort problem med studier uden samtidig randomiseret kontrol (se eksterne kontrolforsøg, afsnit 1.3.5). Randomisering giver også et solidt grundlag for statistisk inferens.

1.2.2 Blinding

Grupperne bør ikke blot være ens ved baseline, men bør også behandles og observeres ens under forsøget, bortset fra at de modtager test- og kontrollægemidlet. Kliniske forsøg er ofte "dobbeltblindede" (eller "dobbeltmaskerede"), hvilket betyder, at både forsøgspersoner og investigatorer, samt sponsor eller investigatorpersonale involveret i behandlingen eller den kliniske evaluering af forsøgspersoner, ikke er klar over hver forsøgspersons tildelte behandling.

Blinding har til formål at minimere potentielle bias som følge af forskelle i håndtering, behandling eller vurdering af patienter eller fortolkning af resultater, der kan opstå som følge af forsøgspersonens eller forskeres viden om den tildelte behandling.
For eksempel:

- Forsøgspersoner på aktivt lægemiddel kan rapportere mere gunstige resultater, fordi de forventer en fordel, eller de er mere tilbøjelige til at blive i et studie, hvis de vidste, at de var på aktivt lægemiddel. • Observatører er muligvis
- mindre tilbøjelige til at identificere og rapportere behandlingsresponser i en gruppe, der ikke får behandling, eller de kan være mere følsomme over for et gunstigt resultat eller en bivirkning hos patienter, der modtager aktivt lægemiddel. • Kendskab til behandlingstildeling
- kan påvirke styrken i forsøg på at opnå
  data fra studiet eller opfølgning.
- Kendskab til behandlingstildeling kan påvirke beslutninger om, hvorvidt en forsøgsperson skal fortsætte behandlingen eller modtage samtidig medicin eller anden supplerende terapi. • Kendskab til behandlingstildeling kan påvirke
- beslutninger om, hvorvidt en given forsøgspersons resultater skal inkluderes i en analyse. • Kendskab til behandlingstildeling kan påvirke valget af statistisk

  analyse.

Blinding har til formål at sikre, at subjektive vurderinger og beslutninger ikke påvirkes af viden om behandlingstildeling.

1.3 Typer af kontrolgrupper

Kontrolgrupper i kliniske forsøg kan klassificeres på baggrund af to kritiske egenskaber: (1) den anvendte behandlingstype og (2) metoden til at bestemme, hvem der skal være i kontrolgruppen. Typen af kontrolbehandling kan være en af følgende fire: (1) placebo, (2) ingen behandling, (3) anden dosis eller behandlingsregime i studiet, eller (4) en anden aktiv behandling. De primære metoder til at bestemme, hvem der skal være i kontrolgruppen, er ved randomisering eller ved udvælgelse af en kontrolpopulation adskilt fra den population, der behandles i forsøget (ekstern eller historisk kontrol). Dette dokument kategoriserer kontrolgrupper i fem typer. De første fire kontrolleres samtidigt (kontrolgruppen og testgrupperne vælges fra den samme population og behandles samtidigt), normalt med tilfældig tildeling til behandling; de adskiller sig ved den anvendte type kontrolbehandling (anført ovenfor). Eksterne (historiske) kontrolgrupper, uanset sammenligningsbehandlingen, betragtes samlet som den femte type på grund af alvorlige bekymringer om sådanne forsøgs evne til at sikre sammenlignelighed af test- og kontrolgrupper og deres evne til at minimere vigtige bias, hvilket gør dette design kun brugbart under usædvanlige omstændigheder.

Machine Translated by Google

Det bliver mere og mere almindeligt at udføre studier med mere end én type kontrolgruppe. Hver type kontrolgruppe er passende under visse omstændigheder, men ingen er brugbar eller tilstrækkelig i alle situationer. De fem typer kontrolgrupper er:

1.3.1 Placebo-samtidig kontrol

I et placebokontrolleret forsøg tildeles forsøgspersonerne tilfældigt en testbehandling eller en identisk behandling, der ikke indeholder testlægemidlet. Behandlingerne kan titreres for effekt eller tolerance eller kan gives i en eller flere faste doser.
Sådanne forsøg er næsten altid dobbeltblindede. Navnet på kontrolgruppen antyder, at dens formål er at kontrollere for "placebo"-effekten (forbedring hos en forsøgsperson som følge af at tro, at han eller hun tager et lægemiddel), men det er ikke dens eneste eller største fordel.
Placebo-kontroldesignet, ved at tillade blinding og randomisering og inkludere en gruppe, der modtager en inert behandling, kontrollerer snarere for alle potentielle påvirkninger af sygdommens faktiske eller tilsyneladende forløb ud over dem, der stammer fra testlægemidlets farmakologiske virkning. Disse påvirkninger omfatter spontan ændring (sygdommens naturlige forløb og regression til gennemsnittet), forsøgspersonens eller undersøgerens forventninger, effekten af at være med i et forsøg, brug af anden behandling og subjektive elementer i diagnose eller vurdering. Placebokontrollerede forsøg søger at vise en forskel mellem behandlinger, når de undersøger effektivitet, men kan også søge at vise mangel på forskel (af specificeret størrelse) i evalueringen af en sikkerhedsmåling.

I så fald er spørgsmålet om, hvorvidt forsøget kunne have vist en sådan forskel, hvis der havde været en, afgørende (se afsnit 1.5).

Brugen af en placebo-kontrolgruppe betyder ikke, at kontrolgruppen ikke behandles.
I mange placebokontrollerede forsøg tilføjes den nye behandling og placebo hver især til en fælles standardbehandling (såkaldte *tillægsstudier,* se afsnit 2.1.5.2.1).

1.3.2 Samtidig kontrol uden behandling

I et kontrolleret forsøg uden behandling tildeles forsøgspersonerne tilfældigt til testbehandling eller ingen (dvs. fravær af) forsøgsbehandling. Den primære forskel mellem dette design og et placebokontrolleret forsøg er, at forsøgspersoner og forskere ikke er blinde for behandlingstildelingen. På grund af fordelene ved dobbeltblindede designs er dette design sandsynligvis kun nødvendigt og egnet, når det er vanskeligt eller umuligt at dobbeltblinde (f.eks. behandlinger med let genkendelig toksicitet), og kun når der er rimelig sikkerhed for, at undersøgelsens endepunkter er objektive, og at resultaterne af forsøget sandsynligvis ikke vil blive påvirket af de faktorer, der er anført i afsnit 1.2.2. Bemærk, at det ofte er muligt at få en blindet evaluator til at udføre endepunktsvurderingen, selvom det samlede forsøg ikke er dobbeltblindet. Dette er en værdifuld tilgang og bør altid overvejes i forsøg, der ikke kan blindes, men det løser ikke de andre problemer, der er forbundet med at kende behandlingstildelingen (se afsnit 1.2.2).

1.3.3 Dosis-respons Samtidig kontrol I et randomiseret

dosis-responsforsøg med fast dosis randomiseres forsøgspersonerne til en af flere grupper med fast dosis. Forsøgspersonerne kan enten initialt få deres faste dosis eller gradvist øges til denne dosis, men den tilsigtede sammenligning er mellem grupperne på deres slutdosis. Dosis-responsforsøg er normalt dobbeltblindede. De kan omfatte placebo (nul dosis) og/eller aktiv kontrol. I et koncentrationskontrolleret forsøg titreres behandlingsgrupperne til flere vinduer med fast koncentration; denne type forsøg er konceptuelt lig et dosis-responsforsøg med fast dosis.
I et regime-

Machine Translated by Google

Forsøgspersoner i kontrollerede forsøg randomiseres til to eller flere behandlingsregimer med studielægemidlet (f.eks. én gang vs. to gange dagligt, 3 dage vs. 7 dage).

1.3.4 Aktiv (positiv) samtidig kontrol I et aktivt kontrolforsøg (eller positivt kontrolforsøg) tilfældigt tildeles forsøgspersonerne testbehandlingen eller en aktiv kontrolbehandling. Sådanne forsøg er normalt dobbeltblindede, men dette er ikke altid muligt; mange onkologiske forsøg anses for eksempel for at være vanskelige eller umulige at blinde på grund af forskellige behandlingsregimer, forskellige administrationsveje (se afsnit 1.3.2) og forskellige toksiciteter. Aktive kontrolforsøg kan have to forskellige mål med hensyn til at vise effekt: (1) at vise effekt af testbehandlingen ved at vise, at den er lige så god som en kendt effektiv behandling, eller (2) at vise effekt ved at vise, at testbehandlingen er bedre end den aktive kontrol. De kan også anvendes med det primære mål at sammenligne effekt og/eller sikkerhed af de to behandlinger (se afsnit 1.4). Uanset om formålet med forsøget er at vise effekt af den nye behandling eller at sammenligne to behandlinger, er spørgsmålet om, hvorvidt forsøget ville være i stand til at skelne mellem effektive og mindre effektive eller ineffektive behandlinger, afgørende (se afsnit 1.5).

1.3.5 Ekstern kontrol (inklusive historisk kontrol)

Et eksternt kontrolleret forsøg sammenligner en gruppe forsøgspersoner, der modtager testbehandlingen, med en gruppe patienter uden for forsøget, snarere end med en intern kontrolgruppe bestående af patienter fra samme population, der er tildelt en anden behandling. Den eksterne kontrolgruppe kan være en gruppe patienter behandlet på et tidligere tidspunkt (historisk kontrol) eller en gruppe behandlet i samme periode, men i en anden setting. Den eksterne kontrol kan være defineret (en specifik patientgruppe) eller ikke-defineret (en sammenligningsgruppe baseret på generel medicinsk viden om resultater). Brugen af sidstnævnte sammenligningsgruppe er særligt farlig (sådanne forsøg betragtes normalt som ukontrollerede), fordi de generelle indtryk ofte er unøjagtige. Såkaldte baseline-kontrollerede undersøgelser, hvor forsøgspersoners status under behandling sammenlignes med status før behandling (f.eks. blodtryk, tumorstørrelse), har ingen intern kontrol og er derfor ukontrollerede eller eksternt kontrollerede (se afsnit 2.5).

1.3.6 Flere kontrolgrupper Som beskrevet yderligere nedenfor (se afsnit 1.5.1), er det ofte muligt og fordelagtigt at bruge mere end én type kontrol i et enkelt studie, f.eks. brug af både en aktiv kontrol og placebo. Tilsvarende kan forsøg bruge flere doser af testlægemidlet og flere doser af en aktiv kontrol, med eller uden placebo. Dette design kan være nyttigt til sammenligninger af aktive lægemidler, hvor den relative potens af de to lægemidler ikke er veletableret, eller hvor formålet med forsøget er at fastslå relativ potens.

1.4 Formål med kliniske forsøg og relaterede problemstillinger

Der bør skelnes mellem to formål med kliniske forsøg: (1) vurdering af en behandlings effektivitet og/eller sikkerhed og (2) vurdering af den relative (komparative) effektivitet, sikkerhed, risiko/fordel-forhold eller nytteværdi af to behandlinger.

1.4.1 Bevis for effekt Et forsøg med en hvilken som helst kontroltype kan demonstrere effekt af testbehandlingen ved at vise, at den er bedre end kontrolbehandlingen (placebo, ingen behandling, lav dosis testlægemiddel, aktivt lægemiddel). Et aktivt kontrolforsøg kan desuden i nogle tilfælde demonstrere effekt ved at vise, at den nye behandling har samme effekt som en kendt effektiv behandling.

Machine Translated by Google

behandling. Denne lighed fastslår dog kun testbehandlingens effektivitet, hvis det kan antages, at den aktive kontrol var effektiv under forsøgsbetingelserne, da to behandlinger også ville ligne hinanden, hvis ingen af dem var effektive i forsøget (se afsnit 1.5).

Kliniske forsøg, der er designet til at demonstrere effekten af et nyt lægemiddel ved at vise, at det har samme effekt som et standardlægemiddel, er blevet kaldt "ækvivalens"-forsøg. De fleste af disse er faktisk ikke-inferioritetsforsøg, der forsøger at vise, at det nye lægemiddel ikke er mindre effektivt end kontrolmidlet med mere end en defineret mængde, generelt kaldet marginen.

1.4.2 Sammenlignende effekt og sikkerhed I nogle

tilfælde er forsøgets fokus på sammenligning af én behandling med en anden behandling, ikke på *selve testlægemidlets effekt.* Afhængigt af det terapeutiske område kan disse forsøg ses som information, der er vigtig for en relativ risiko/fordel-vurdering. Den/de aktive sammenligningsstof(fer) bør være acceptabel(e) for den region, som dataene er beregnet til. Det er ikke nødvendigt at påvise overlegenhed i forhold til det aktive sammenligningsstof, og afhængigt af situationen er det muligvis ikke nødvendigt at påvise non-inferioritet. For eksempel kan en mindre effektiv behandling have sikkerhedsfordele og dermed betragtes som nyttig.

Selvom det primære fokus i et sådant forsøg er sammenligning af behandlinger snarere end demonstration af effekt, skal de forholdsregler, der er beskrevet for udførelse og fortolkning af ikke-inferioritetsforsøg, tages i betragtning (se afsnit 1.5). Specifikt skal det sammenlignende forsøgs evne til at opdage en forskel mellem behandlinger, når en sådan findes, fastslås, fordi et forsøg, der ikke er i stand til at skelne mellem behandlinger, der faktisk er forskellige, ikke kan give nyttige sammenlignende oplysninger.

1.4.3 Retfærdighed af sammenligninger For

at det sammenlignende forsøg kan være informativt vedrørende relativ sikkerhed og/eller effekt, skal forsøget være retfærdigt; dvs. forsøgets betingelser bør ikke upassende favorisere én behandling frem for den anden. I praksis skal et aktivt kontrolækvivalens- eller non-inferioritetsforsøg, der tilbydes som bevis for effekt, næsten altid give en retfærdig effektivitetssammenligning med kontrolgruppen, fordi enhver tvivl om, hvorvidt kontrolgruppen i undersøgelsen havde sin sædvanlige effekt, ville underminere sikkerheden for, at forsøget havde assayfølsomhed (se afsnit 1.5). Blandt aspekter af forsøgsdesign, der urimeligt kunne favorisere én behandling, er valg af dosis eller patientpopulation samt valg og timing af endepunkter.

1.4.3.1 Dosis

Ved sammenligning af testlægemidlet med en aktiv kontrol er det vigtigt at vælge en passende dosis og dosisregime for kontrol- og testlægemidlet. Ved undersøgelse af resultaterne af en sammenligning af to behandlinger er det vigtigt at overveje, om en tilsyneladende mindre effektiv behandling er blevet anvendt ved en for lav dosis, eller om den tilsyneladende mindre veltolererede behandling er blevet anvendt ved en for høj dosis. I nogle tilfælde vil det være nødvendigt at undersøge flere doser af kontrolmidlet og måske flere doser af testbehandlingen for at vise overlegen effekt eller sikkerhed på en overbevisende måde.

Machine Translated by Google

1.4.3.2 Patientpopulation

Udvælgelse af forsøgspersoner til et aktivt kontrolforsøg kan påvirke resultatet; den undersøgte population bør nøje overvejes ved evaluering af, hvad forsøget har vist. Hvis for eksempel mange forsøgspersoner i et forsøg tidligere ikke har responderet på kontrolbehandlingen, ville der være en bias til fordel for den nye behandling. Resultaterne af et sådant forsøg kan ikke generaliseres til hele populationen af tidligere ubehandlede patienter. En konstatering af overlegenhed af den nye behandling ville dog stadig være bevis på den nye behandlings effektivitet i den undersøgte population. Faktisk kan et forsøg med en ny behandling hos tilsyneladende ikke-respondere på en anden behandling, hvor de ikke-respondere randomiseres til enten den nye eller mislykkede behandling (så længe dette ikke udsætter patienterne for risiko), give en demonstration af værdien af den nye behandling hos sådanne ikke-respondere, en klinisk værdifuld observation.

På samme måde er det undertiden muligt at identificere patientundergrupper, der er mere eller mindre tilbøjelige til at have en positiv eller negativ reaktion på et bestemt lægemiddel. For eksempel reagerer sorte normalt dårligt på blodtrykseffekten af betablokkere og ACE-hæmmere, så en sammenligning af et nyt antihypertensive lægemiddel med disse lægemidler hos disse patienter ville have en tendens til at vise det nye lægemiddel overlegenhed. Det ville ikke være passende at konkludere, at det nye lægemiddel generelt er bedre. Igen kan et planlagt forsøg i en undergruppe, med anerkendelse af dets begrænsninger og af hvilken konklusion der med rette kan drages, dog være informativt.

1.4.3.3 Udvælgelse og timing af endepunkter Når to

behandlinger anvendes til den samme sygdom eller tilstand, kan de påvirke forskellige resultater af interesse for den pågældende sygdom forskelligt, især hvis de repræsenterer forskellige klasser eller behandlingsmodaliteter. Derfor kan valget og timingen af endepunkter, når de sammenlignes i et klinisk forsøg, favorisere den ene eller den anden behandling. For eksempel kan trombolytika hos patienter med akut myokardieinfarkt reducere dødeligheden, men øge risikoen for hæmoragisk slagtilfælde. Hvis et nyt, mere farmakologisk aktivt trombolytisk middel blev sammenlignet med et ældre trombolytisk middel, kunne den mere aktive behandling se bedre ud, hvis endepunktet var dødelighed, men værre, hvis endepunktet var en sammensætning af dødelighed og invaliderende slagtilfælde. Tilsvarende ville det ved sammenligning af to smertestillende midler i behandlingen af tandpine at tildele en særlig tung vægt til smerter på tidlige tidspunkter favorisere lægemidlet med en hurtigere indsættende effekt, mens det at tildele mere vægt til senere tidspunkter ville favorisere et lægemiddel med en længere effektvarighed.

1.5 Assayfølsomhed

Assayfølsomhed er en egenskab ved et klinisk forsøg, defineret som evnen til at skelne en effektiv behandling fra en mindre effektiv eller ineffektiv behandling. Assayfølsomhed er vigtig i ethvert forsøg, men har forskellige implikationer for forsøg, der har til formål at vise forskelle mellem behandlinger (superioritetsforsøg) og forsøg, der har til formål at vise non-inferioritet. Hvis et forsøg, der har til formål at demonstrere effekt ved at vise en testbehandlings overlegenhed i forhold til kontrol, mangler assayfølsomhed, vil det ikke vise, at testbehandlingen er bedre, og vil ikke føre til en konklusion om effekt. Hvis et forsøg derimod har til formål at demonstrere effekt ved at vise, at en testbehandling er non-inferior i forhold til en

Machine Translated by Google

aktiv kontrol, men mangler assayfølsomhed, kan forsøget vise, at en ineffektiv behandling ikke er ringere, og det kan føre til en fejlagtig konklusion om effekten.

Når to behandlinger i et forsøg viser sig at have forskellig effekt (dvs. når den ene behandling er bedre), viser dette fund i sig selv, at forsøget havde assayfølsomhed. I modsætning hertil indeholder et vellykket non-inferioritetsforsøg (dvs. et, der har vist non-inferioritet) eller et mislykket superioritetsforsøg generelt ikke sådan direkte evidens for assayfølsomhed.

1.5.1 Assayfølsomhed i ikke-inferioritets- eller ækvivalensforsøg Tilstedeværelsen af assayfølsomhed i et ikke-inferioritets- eller ækvivalensforsøg kan udledes af to bestemmelser:

1) *Historisk bevis for følsomhed over for lægemiddelvirkninger,* dvs. at lignende designede forsøg tidligere regelmæssigt har skelnet mellem effektive behandlinger og mindre effektive eller ineffektive behandlinger, og

2) *Passende forsøgsgennemførelse,* dvs. at forsøgets gennemførelse ikke underminerede dets evne til at skelne effektive behandlinger fra mindre effektive eller ineffektive behandlinger.

Historisk evidens for følsomhed over for lægemiddeleffekter kan og bør evalueres, før et non-inferioritetsforsøg påbegyndes. Specifikt bør det fastslås, at passende designede og udførte forsøg, der anvendte en specifik aktiv behandling eller andre behandlinger med lignende effekter, pålideligt viste en effekt inden for det specifikke terapeutiske område, der undersøges. Optimalt set demonstreres dette ved at konstatere, at den aktive behandling, der var beregnet til brug som aktiv kontrol, pålideligt blev fundet bedre end placebo. Hvis dette er tilfældet, er der historisk evidens for følsomhed over for lægemiddeleffekter i lignende designede aktive kontrolforsøg (se afsnit 1.5.1.1).

Forsøgsgennemførelsens hensigtsmæssighed kan først evalueres fuldt ud, efter at det aktive kontrolforsøg med non-inferioritet er afsluttet. Ikke alene bør non-inferioritetsforsøgets design ligne tidligere forsøg, der er blevet brugt til at bestemme historisk evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger (f.eks. adgangskriterier, tilladt samtidig behandling); men derudover bør den faktiske studiepopulation, der blev inkluderet, de samtidig anvendte behandlinger osv. vurderes for at sikre, at undersøgelsens gennemførelse faktisk lignede de tidligere forsøg. Forsøget bør også udføres med høj kvalitet (f.eks. god compliance, få tab ved opfølgning). Sammen med historisk evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger giver passende forsøgsgennemførelse (afsnit 1.5.1.2) sikkerhed for analysefølsomhed i det nye aktive kontrolforsøg.

Design og udførelse af et non-inferioritetsforsøg involverer således fire kritiske trin:

1. *Fastslåelse af, at der findes historisk evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger.* Uden denne bestemmelse er det ikke muligt at påvise effekt ved at påvise non-inferioritet, og dette bør ikke forsøges.

2. *Design af et forsøg.* Vigtige detaljer i forsøgsdesignet, f.eks. studiepopulation, samtidig behandling, endepunkter, indkøringsperioder, bør nøje overholde designet af de forsøg, der anvendes til at fastslå, at der findes historisk evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger.

3. *Fastsættelse af en margin.* En acceptabel ikke-inferioritetsmargin bør defineres under hensyntagen til historiske data og relevante kliniske og statistiske overvejelser.

Machine Translated by Google

4. *Gennemførelse af retssagen.* Retssagsforløbet bør også nøje følge den, der gælder for historiske forsøg og bør være af høj kvalitet.

1.5.1.1 Historisk bevis for følsomhed over for lægemidlers virkninger og valg af non-inferioritetsmargenen Som tidligere nævnt er de fleste forsøg med aktiv kontrolækvivalens i virkeligheden non-inferioritetsforsøg, der har til formål at fastslå effekten af en ny behandling.

Analyse af resultaterne af ikke-inferioritetsforsøg er omtalt i ICH-vejledning E9 og E3. Kort fortalt sammenlignes testen og en kendt effektiv behandling i et sådant forsøg. Før forsøget vælges en ækvivalens- eller ikke-inferioritetsmargen, undertiden kaldet *delta* . Denne margen er graden af inferioritet af testbehandlingerne i forhold til kontrolgruppen, som forsøget vil forsøge at udelukke statistisk. Hvis konfidensintervallet for forskellen mellem test- og kontrolbehandlingerne udelukker en grad af inferioritet af testbehandlingen, der er så stor som eller større end marginen, kan testbehandlingen erklæres som ikke-inferior; hvis konfidensintervallet inkluderer en forskel, der er så stor som marginen, kan testbehandlingen ikke erklæres som ikke-inferior.

Den valgte margin for et non-inferioritetsforsøg kan ikke være større end den *mindste effektstørrelse, som det aktive lægemiddel pålideligt forventes at have.*
sammenlignet med placebo i forbindelse med det planlagte forsøg. Hvis en forskel mellem aktiv kontrol og det nye lægemiddel favoriserer kontrolstoffet med lige så meget som eller mere end denne margin, har det nye lægemiddel muligvis slet ingen effekt. Identifikation af den mindste effektstørrelse, som det aktive lægemiddel pålideligt kan forventes at have, er kun mulig, når der er historisk evidens for følsomhed over for lægemiddeleffekter, og identifikationen af marginen er faktisk baseret på denne evidens.

Marginalen identificeres generelt baseret på tidligere erfaringer i placebokontrollerede forsøg med passende design under forhold svarende til dem, der er planlagt til det nye forsøg, men kan også understøttes af dosis-respons- eller aktiv kontrol-overlegenhedsstudier. Uanset hvilke kontrolgrupper, der anvendes i disse tidligere studier, er værdien af interesse i bestemmelsen af marginen målet for den aktive behandlings overlegenhed i forhold til dens kontrol, ikke ukontrollerede mål såsom ændring fra baseline. Bemærk, at præcis hvordan man beregner marginen ikke er beskrevet i dette dokument, og der er begrænset publiceret erfaring med, hvordan man gør dette.

Bestemmelsen af marginen i et non-inferioritetsforsøg er baseret på både statistisk ræsonnement og klinisk vurdering, bør afspejle usikkerheder i den evidens, som valget er baseret på, og bør være passende konservativ. Hvis dette gøres korrekt, giver en konstatering af, at konfidensintervallet for forskellen mellem nyt lægemiddel og den aktive kontrol udelukker en passende valgt margin, sikkerhed for, at testlægemidlet har en effekt, der er større end nul. I praksis vil den valgte non-inferioritetsmargin normalt være mindre end den, der antydes af den mindste forventede effektstørrelse af den aktive kontrol på grund af interessen i at sikre, at en vis klinisk acceptabel effektstørrelse (eller en brøkdel af kontrollægemidlets effekt) blev opretholdt. For eksempel ville det generelt ikke blive betragtet som tilstrækkeligt i et non-inferioritetsstudie af dødelighed at sikre, at testbehandlingen havde en effekt, der var større end nul; der ville normalt blive tilstræbt at bevare en væsentlig brøkdel af kontrolmidlets dødelighedseffekt. Dette ville også være tilfældet i et forsøg, hvis primære fokus er den relative effektivitet af et testlægemiddel og aktiv kontrol (se afsnit 1.4.2), hvor det ville være sædvanligt at

Machine Translated by Google

søge sikkerhed for, at test- og kontrollægemidlet var ret ens, ikke blot at det nye lægemiddel overhovedet havde nogen effekt.

Det faktum, at valget af den margin, der skal udelukkes, er baseret på historisk evidens, giver non-inferioritetsforsøget et element til fælles med et historisk kontrolleret (eksternt kontrolleret) forsøg. Designet af non-inferioritetsforsøget er kun passende og pålideligt, når det historiske estimat af lægemidlets effektstørrelse kan understøttes godt af resultaterne fra tidligere undersøgelser af kontrollægemidlet. Disse undersøgelser bør føre til den konklusion, at den aktive kontrol konsekvent kan skelnes fra placebo i forsøg af passende størrelse med et design, der ligner det foreslåede forsøg, og bør identificere en effektstørrelse, der repræsenterer den mindste effekt, som kontrollen pålideligt kan forventes at have. Hvis placebokontrollerede forsøg med et design, der ligner det foreslåede, mere end lejlighedsvis ikke viser nogen forskel mellem den foreslåede aktive kontrol og placebo, og dette ikke kan forklares med en eller anden karakteristik ved undersøgelsen, vil kun testlægemidlets overlegenhed være fortolkelig.

Hvorvidt der er historisk bevis for følsomhed over for lægemiddelvirkninger i et givet tilfælde, er til en vis grad et spørgsmål om vurdering. I nogle tilfælde er følsomhed over for lægemiddelvirkninger tydelig ud fra konsistensen af resultater fra tidligere placebokontrollerede forsøg eller er indlysende, fordi resultatet af behandlet og ubehandlet sygdom er meget forskelligt. For eksempel overstiger helbredelsesraterne ved effektiv behandling i mange infektionssygdomme langt de spontane helbredelsesrater i løbet af et kortvarigt studie. Der er dog mange tilstande, hvor lægemidler, der anses for effektive, ikke regelmæssigt kan vises bedre end placebo i velkontrollerede forsøg; og man kan derfor ikke pålideligt bestemme en minimumseffekt, som lægemidlet vil have i forbindelse med et specifikt forsøg. Sådanne tilstande har en tendens til at omfatte dem, hvor der er betydelig forbedring og variation i placebogrupper, og/eller hvor virkningerne af behandlingen er små eller variable, såsom depression, angst, demens, angina, symptomatisk hjertesvigt, sæsonbestemte allergier og symptomatisk gastroøsofageal reflukssygdom.

I alle disse tilfælde er der ingen tvivl om, at standardbehandlingerne er effektive, fordi der findes mange velkontrollerede forsøg med hvert af disse lægemidler, der har vist en effekt. Baseret på tilgængelig erfaring ville det dog være vanskeligt at beskrive forsøgsbetingelser, hvor lægemidlet pålideligt ville have mindst en minimal effekt (dvs. forhold, hvor der er historisk evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger), og som derfor kunne bruges til at identificere en passende margen. I nogle tilfælde kan den erfaring, som den historiske evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger er baseret på, være af tvivlsom relevans, f.eks. hvis standarder for behandling og diagnose har ændret sig væsentligt over tid (se eksempel afsnit 2.1.7.1). Hvis en person, der foreslår at anvende et aktivt kontrol- eller non-inferioritetsdesign, ikke kan fremlægge tilstrækkelig dokumentation for historisk evidens for følsomheden over for lægemiddelvirkninger i studiet med den valgte non-inferioritetsmargen, kan et fund af non-inferioritet ikke betragtes som informativt med hensyn til effekt.

Som nævnt gælder en bestemmelse vedrørende historisk evidens for følsomhed over for lægemiddeleffekter kun for forsøg med et specifikt design. For at et planlagt non-inferioritetsforsøg kan være tilsvarende følsomt over for lægemiddeleffekter, er det afgørende, at forsøget har kritiske designkarakteristika, der ligner de historiske forsøgs. Disse designkarakteristika omfatter f.eks. adgangskriterierne (sværhedsgraden af

Machine Translated by Google

medicinsk tilstand, samtidig sygdom, diagnosemetode), dosis og behandling med kontrollægemiddel, samtidig anvendte behandlinger, det målte endepunkt og tidspunktet for vurderinger samt brugen af en udvaskningsperiode til at ekskludere udvalgte patienter. Når forskelle i studiedesignkarakteristika er uundgåelige eller ønskelige (f.eks. på grund af teknologiske eller terapeutiske fremskridt), bør implikationerne af eventuelle forskelle for bestemmelsen af historisk evidens for følsomhed over for lægemiddeleffekter og for valg af margin overvejes nøje.

1.5.1.2 Passende forsøgsgennemførelse Selv

hvor der er historisk evidens for følsomhed over for lægemiddelvirkninger, og det nye studie har et lignende design som tidligere studier, kan assayfølsomheden undermineres af den faktiske gennemførelse af forsøget. For at sikre assayfølsomhed i et forsøg bør dets gennemførelse være af høj kvalitet, og de patienter, der faktisk tilmeldes, de behandlinger (ud over testbehandlingen), der faktisk gives, og de vurderinger, der faktisk foretages, bør svare til dem i de forsøg, som bestemmelsen af historisk følsomhed over for lægemiddelvirkninger var baseret på.

Der er mange faktorer i udførelsen af et forsøg, der kan reducere den observerede forskel mellem en effektiv behandling og en mindre effektiv eller ineffektiv behandling, og som derfor kan reducere et forsøgs assayfølsomhed, såsom:

1. Dårlig compliance med terapi
2. Dårlig respons hos den tilmeldte studiepopulation på lægemiddelvirkninger
3. Brug af samtidig ikke-protokolbaseret medicin eller anden behandling, der interfererer med testlægemidlet, eller som reducerer omfanget af den potentielle svar
4. En tilmeldt population, der har tendens til spontan forbedring, hvilket ikke efterlader nogen plads til yderligere lægemiddelinduceret forbedring
5. Dårligt anvendte diagnostiske kriterier (patienter mangler den sygdom, der skal studeret)
6. Forudindtaget vurdering af endepunkt på grund af viden om, at alle patienter modtager et potentielt aktivt lægemiddel, f.eks. en tendens til at aflæse blodtryksresponser som normaliserede, hvilket potentielt reducerer forskellen mellem testlægemiddel og kontrol

Kliniske forskere og forsøgssponsorer har til hensigt at udføre forsøg af høj kvalitet, og tilgængeligheden af vejledningen om god klinisk praksis (ICH E6) vil fortsat forbedre forsøgskvaliteten. Ikke desto mindre skal det værdsættes, at der i forsøg, der har til formål at vise en forskel mellem behandlinger, er et stærkt krav om at anvende et godt forsøgsdesign og minimere forsøgsfejl, fordi mange forsøgsfejl øger sandsynligheden for ikke at vise en forskel mellem behandlinger, når en sådan findes. I placebokontrollerede forsøg gøres der mange bestræbelser på at forbedre compliance og øge sandsynligheden for, at patientpopulationen vil reagere på lægemiddeleffekter for at sikre, at en effektiv behandling kan skelnes fra placebo. Ikke desto mindre er kliniske forsøg i mange kliniske sammenhænge, på trods af den stærke stimulus og den omfattende indsats for at sikre forsøgets ekspertise og assayfølsomhed, ofte ude af stand til pålideligt at skelne effektive lægemidler fra placebo.

Machine Translated by Google

I modsætning hertil kan der i forsøg, der har til formål at vise, at der ikke er en forskel af en bestemt størrelse (non-inferioritet) mellem to behandlinger, være en langt svagere stimulus til at engagere sig i mange af disse bestræbelser for at sikre studiekvalitet, hvilket vil bidrage til at sikre, at forskelle opdages, dvs. som sikrer assayfølsomhed. De typer af forsøgsfejl, der mindsker observerede forskelle mellem behandlinger (f.eks. dårlig compliance, høj placeborespons, visse samtidige behandlinger, fejlklassificering af resultater), er særligt bekymrende med hensyn til bevarelse af assayfølsomhed. Men når det menes, at det nye lægemiddel faktisk er bedre end kontrollen, vil der være en stærk stimulus til at udføre et forsøg af høj kvalitet, så non-inferioritetsmarginen er mere sandsynlig at blive udelukket. Det skal også bemærkes, at nogle typer forsøgsfejl kan øge variansen, hvilket ville mindske sandsynligheden for at vise non-inferioritet ved at udvide konfidensintervallet, således at en forskel mellem behandling og kontrol, der er større end marginen, ikke kunne udelukkes. Der ville derfor være en stærk stimulus i non-inferioritetsforsøg til at reducere sådanne variasjonskilder som dårlig måleteknik.

Som nævnt bør det, for at fastslå, at et non-inferioritetsforsøg har været hensigtsmæssigt udført, ikke blot gennemgås for tilstedeværelsen af faktorer, der kan skjule forskellene mellem behandlinger, men også for faktorer, der kan gøre forsøget anderledes end de forsøg, der dannede grundlag for bestemmelsen af non-inferioritetsmarginen. Især bør det afgøres, om observerede forskelle i de inkluderede populationer, brugen af samtidige behandlinger, compliance med behandlingen og omfanget af og årsagerne til frafald kan påvirke assayets følsomhed negativt. Selv når design og udførelse af et forsøg synes at have været ret ens med de forsøg, der danner grundlag for bestemmelsen af non-inferioritetsmarginen, kan resultater med den aktive kontrolbehandling, der er synligt atypiske (f.eks. helbredelsesrate i et antibiotikaforsøg, der er usædvanlig høj eller lav), indikere, at der var vigtige forskelle.

1.5.2 Assayfølsomhed i forsøg, der har til formål at påvise overlegenhed Spørgsmålet om assayfølsomhed, selvom det er særligt kritisk i ikke-inferioritetsforsøg, opstår faktisk i ethvert forsøg, der ikke formår at påvise en forskel mellem behandlinger, herunder et placebokontrolleret forsøg og et dosis-responsforsøg. Hvis en behandling ikke viser overlegenhed i forhold til placebo, betyder det enten, at behandlingen var ineffektiv, eller at undersøgelsen, som den var designet og udført, ikke var i stand til at skelne en effektiv behandling fra placebo.

En nyttig tilgang til vurdering af assayfølsomhed i aktive kontrolforsøg og placebokontrollerede forsøg er et trearmsforsøg, der inkluderer både placebo og en kendt aktiv behandling, et forsøgsdesign med adskillige fordele. Et sådant forsøg måler effektstørrelse (testlægemiddel versus placebo) og muliggør sammenligning af testlægemiddel og aktiv kontrol i et miljø, hvor assayfølsomheden fastlægges ved sammenligning af aktiv kontrol versus placebo (se afsnit 2.1.5.1.1).

Machine Translated by Google

2. DETALJERET OVERVEJELSE AF KONTROLTYPER

2.1 Placebokontrol

2.1.1 Beskrivelse (se afsnit 1.3.1)

I et placebokontrolleret forsøg tildeles forsøgspersonerne, næsten altid ved randomisering, enten en testbehandling eller en placebo. En placebo er en "dummy"-behandling, der ser så identisk ud som muligt med testbehandlingen med hensyn til fysiske egenskaber såsom farve, vægt, smag og lugt, men som ikke indeholder testlægemidlet. Nogle forsøg kan undersøge mere end én dosis af testbehandlingen eller omfatte både en aktiv kontrol og placebo. I disse tilfælde kan det være lettere for undersøgeren at bruge mere end én placebo ("dobbelt-dummy") end at forsøge at få alle behandlinger til at se ens ud. Brugen af placebo letter, og ledsages næsten altid af, dobbeltblinding (eller dobbeltmaskering). Forskellen i resultat mellem den aktive behandlings- og placebogruppen er målet for behandlingseffekten under forsøgets betingelser. Inden for denne generelle beskrivelse er der en bred vifte af designs, der kan bruges med succes: parallelle eller cross-over designs (se ICH E9), enkelt fast dosis eller titrering i den aktive lægemiddelgruppe, flere faste doser.

Flere designs, der fortjener særlig opmærksomhed, vil blive beskrevet nedenfor. Bemærk, at ikke alle studier, der inkluderer placebo, er placebokontrollerede. For eksempel kunne et aktivt kontrolleret studie bruge placebo for hvert lægemiddel (dobbelt-dummy) for at lette blinding; dette er stadig et aktivt kontrolleret forsøg, ikke et placebokontrolleret forsøg. Et placebokontrolleret forsøg er et forsøg, hvor behandling med placebo sammenlignes med behandling med et testlægemiddel.

Det skal også bemærkes, at ikke alle placeboer er fuldstændig inaktive. For eksempel kan nogle vehikelkontroller, der anvendes i studier af topiske hudpræparater, have gavnlig aktivitet. Dette forringer ikke designets evne til at måle den specifikke effekt af testmidlet. Særlige problemer opstår, når den valgte vehikelkontrol kan have skadelige virkninger. I dette tilfælde ville en "ingen behandling"-arm tillade måling af den samlede effekt af testmidlet plus dets vehikel.

2.1.2 Evne til at minimere bias Det

placebokontrollerede forsøg, der bruger randomisering og blinding, minimerer generelt bias hos forsøgspersoner og forskere. Sådanne forsøg er dog ikke upåvirkede af blindbreaking ved at genkende farmakologiske virkninger af én behandling; blindet resultatvurdering kan forbedre biasreduktion i sådanne tilfælde. Denne bekymring kan være særligt relevant i crossover-studier.

2.1.3 Etiske spørgsmål

Når en ny behandling testes for en tilstand, hvor der ikke kendes nogen effektiv behandling, er der normalt intet etisk problem med et studie, der sammenligner den nye behandling med placebo. Brug af en placebokontrol kan dog give anledning til problemer med etik, acceptabilitet og gennemførlighed, når en effektiv behandling er tilgængelig for den tilstand, der undersøges i et foreslået forsøg. I tilfælde, hvor en tilgængelig behandling vides at forhindre alvorlig skade, såsom død eller irreversibel sygelighed i studiepopulationen, er det generelt upassende at bruge en placebokontrol. Der er dog lejlighedsvise undtagelser, såsom tilfælde, hvor standardbehandling har så alvorlig toksicitet, at mange patienter har nægtet at modtage den.

Machine Translated by Google

I andre situationer, hvor der ikke er nogen alvorlig skade, anses det generelt for etisk at bede patienter om at deltage i et placebokontrolleret forsøg, selvom de kan opleve ubehag som følge heraf, forudsat at omgivelserne ikke er tvangsmæssige, og patienterne er fuldt informeret om tilgængelige behandlinger og konsekvenserne af at udsætte behandlingen. Sådanne forsøg kan dog, selvom de er etiske, medføre betydelige praktiske problemer. For eksempel kan udskudt behandling af smerter eller andre symptomer være uacceptabelt for patienter eller læger, og de ønsker måske ikke at deltage i et forsøg, der kræver dette.

Hvorvidt et bestemt placebokontrolleret forsøg med et nyt middel vil være acceptabelt for forsøgspersoner og forskere, når der findes en kendt effektiv behandling, er et spørgsmål om vurdering fra forskerens, patientens og den institutionelle bedømmelsesnævns (IRB)/den uafhængige etiske komités (IEC), og acceptabiliteten kan variere mellem ICH-regioner.
Acceptabiliteten kan afhænge af forsøgets specifikke design og den valgte patientpopulation, som det vil blive diskuteret nedenfor (se afsnit 2.1.5).

Hvorvidt et bestemt placebokontrolleret forsøg er etisk, kan i nogle tilfælde afhænge af, hvad der menes at være klinisk påvist, og af forsøgets specifikke omstændigheder. For eksempel kan et kortvarigt placebokontrolleret forsøg med et nyt antihypertensivt middel hos patienter med mild essentiel hypertension og ingen organsygdom betragtes som generelt acceptabelt, mens et længerevarende forsøg, eller et forsøg der inkluderede sygere patienter, sandsynligvis ikke ville være det.

Det skal understreges, at brug af placebo eller en kontrolgruppe uden behandling ikke indebærer, at patienten slet ikke får nogen behandling. For eksempel, i et onkologisk forsøg, hvor intet aktivt lægemiddel er godkendt, vil patienter i både placebo- eller ingen-behandlingsgruppen og testlægemiddelgruppen modtage den nødvendige palliative behandling, såsom smertestillende midler, og den bedste understøttende pleje. Mange placebokontrollerede forsøg udføres som *tillægsforsøg,* hvor alle patienter modtager en specificeret standardbehandling eller behandling, der overlades til den behandlende læges eller institutionens valg (se afsnit 2.1.5.2.1).

2.1.4 Nytten af placebokontrollerede forsøg og inferensvaliditet i Særlige situationer

Når det bruges til at vise effektiviteten af en behandling, er det placebokontrollerede forsøg så frit for antagelser og afhængighed af ekstern (ekstra-studie) information som muligt. De fleste problemer i designet eller udførelsen af et forsøg øger sandsynligheden for, at det ikke lykkes at påvise en behandlingsforskel (og dermed fastslå effekt), således at forsøget indeholder indbyggede incitamenter til forsøgets ekspertise. Selv når det primære formål med et forsøg er sammenligning af to aktive stoffer eller vurdering af dosis-respons, giver tilføjelsen af placebo en intern standard, der forbedrer de konklusioner, der kan drages fra de andre sammenligninger.

Placebokontrollerede forsøg giver også den maksimale mulighed for at skelne mellem bivirkninger forårsaget af et lægemiddel og bivirkninger, der skyldes underliggende sygdom eller interkurrent sygdom. Bemærk dog, at når placebokontrollerede forsøg bruges til at vise lighed mellem to behandlinger, for eksempel for at vise, at et lægemiddel ikke har en bestemt bivirkning ved at vise lignende forekomst af hændelsen hos lægemiddelbehandlede og placebobehandlede patienter, har de samme assayfølsomhedsproblem som ethvert ækvivalens- eller ikke-inferioritetsforsøg (se afsnit 1.5.1). For at fortolke resultatet skal man vide, at hvis studielægemidlet havde forårsaget en bivirkning, ville hændelsen være blevet observeret.

Normalt bør et sådant studie omfatte en aktiv kontrolbehandling, der forårsager den pågældende bivirkning, men i nogle tilfælde kan det være muligt at konkludere, at et studie har assayfølsomhed over for en sådan effekt ved at dokumentere "historisk følsomhed over for bivirkninger" for et bestemt studiedesign.

Machine Translated by Google

2.1.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer Det er ofte muligt at adressere de etiske eller praktiske begrænsninger ved placebokontrollerede forsøg ved at bruge modificerede studiedesigns, der stadig bevarer de inferentielle fordele ved disse forsøg. Derudover kan placebokontrollerede forsøg gøres mere informative ved at inkludere yderligere behandlingsgrupper, såsom flere doser af testmidlet eller en kendt aktiv kontrolbehandling.

2.1.5.1. Yderligere kontrolgrupper

2.1.5.1.1 Trearmede forsøg; Placebo og aktiv kontrol Som nævnt i afsnit 1.5.1 kan trearmede forsøg, der inkluderer en aktiv kontrolgruppe samt en placebokontrolgruppe, let vurdere, om en manglende skelnen mellem testbehandling og placebo indebærer ineffektivitet af testbehandlingen eller blot er resultatet af et forsøg, der manglede evnen til at identificere et aktivt lægemiddel.

Sammenligningen af placebo med standardlægemiddel i et sådant forsøg giver intern evidens for assayfølsomhed. Det er muligt at gøre de aktive lægemiddelgrupper større end placebogruppen for at forbedre præcisionen af sammenligningen af det aktive lægemiddel, hvis dette anses for vigtigt. Dette kan også gøre forsøget mere acceptabelt for patienter og forskere, da der er mindre chance for at blive randomiseret til placebo.

2.1.5.1.2 Yderligere doser

Randomisering til flere faste doser af testlægemidlet ud over placebo muliggør vurdering af dosis-respons og kan være særligt nyttig i et sammenlignende forsøg for at sikre en retfærdig sammenligning af behandlinger (se ICH E4: Dosis-responsinformation til støtte for lægemiddelregistrering).

2.1.5.1.3 Faktoriske designs Faktoriske designs kan bruges til at undersøge flere doser af det pågældende lægemiddel som monoterapi og i kombination med flere doser af et andet middel, der foreslås til brug i kombination med det. Et enkelt studie af denne type kan definere egenskaberne ved en bred vifte af kombinationer. Sådanne studier er almindelige i evalueringen af nye antihypertensive behandlinger, men kan overvejes i en række forskellige sammenhænge, hvor mere end én behandling anvendes samtidigt. For eksempel blev de uafhængige additive effekter af aspirin og streptokinase i forebyggelsen af dødelighed efter et hjerteanfald vist i et sådant forsøg.

2.1.5.2 Andre ændringer af studiedesignet

2.1.5.2.1 Tillægsstudie, placebokontrolleret; erstatningsstudie Et *tillægsstudie* er et placebokontrolleret forsøg med et nyt middel, der udføres på personer, der også modtager standardbehandling. Sådanne studier er særligt vigtige, når tilgængelig behandling vides at mindske dødelighed eller irreversibel sygelighed, og når et non-inferioritetsforsøg med standardbehandling som aktiv kontrol ikke kan udføres eller ville være vanskeligt at fortolke (se afsnit 1.5). Det er almindeligt at studere kræftbekæmpende lægemidler, antiepileptika og lægemidler mod hjertesvigt på denne måde. Dette design er kun nyttigt, når standardbehandling ikke er fuldt effektiv (hvilket dog næsten altid er tilfældet), og det har den fordel, at det giver bevis for forbedrede kliniske resultater.

Machine Translated by Google

(snarere end "blot" ikke-inferioritet). Effektivitet fastslås naturligvis kun ved sådanne studier for kombinationsbehandlingen, og dosis i en monoterapisituation kan være forskellig fra den dosis, der viser sig at være effektiv i kombination.
Generelt set vil denne tilgang sandsynligvis kun lykkes, når de nye og standardbehandlinger har forskellige farmakologiske mekanismer, selvom der er undtagelser. For eksempel kan kombinationsbehandlinger til personer med AIDS vise en gavnlig effekt af farmakologisk relaterede lægemidler på grund af forsinkelser i udviklingen af resistens.

En variation af dette design, der undertiden kan give information om monoterapi, og som er særligt anvendelig i forbindelse med kronisk sygdom, er erstatningsstudiet, hvor det nye lægemiddel eller placebo tilfældigt tildeles konventionel behandling givet i en effektiv dosis, og den konventionelle behandling derefter seponeres, normalt ved nedtrapning. Evnen til at opretholde forsøgspersonernes baseline-status observeres derefter i lægemiddel- og placebogrupperne ved hjælp af foruddefinerede succeskriterier. Denne tilgang er blevet brugt til at studere steroidbesparende substitutioner hos steroidafhængige patienter, hvorved man undgår initial steroidseponering og tilbagefald af symptomer i en udvaskningsperiode. Tilgangen er også blevet brugt til at studere antiepileptisk lægemiddelmonoterapi.

2.1.5.2.2 "Tidlig flugt"; redningsbehandling Det er muligt at

designe en undersøgelse for at planlægge *tidlig flugt* fra ineffektiv behandling.
Tidlig escape refererer til hurtig fjernelse af forsøgspersoner, hvis kliniske status forværres eller ikke forbedres til et defineret niveau (blodtryk, der ikke kontrolleres inden for et forudbestemt tidspunkt, anfaldsrate, der er større end en foreskrevet værdi, blodtryk, der stiger til et bestemt niveau, angina-hyppighed over et defineret niveau, leverenzymer, der ikke normaliseres inden for et forudbestemt tidspunkt hos patienter med hepatitis), som har en enkelt hændelse, som behandlingen var beregnet til at forhindre (første tilbagefald af ustabil angina, grand mal-anfald, paroxystisk supraventrikulær arytmi), eller som på anden måde kræver redningsbehandling. I sådanne tilfælde bliver behovet for at ændre behandling et studie-endepunkt. Kriterierne for at afgøre, om disse endepunkter er opstået, bør være velspecificerede, og timingen af målingerne bør sikre, at patienter ikke forbliver ubehandlede med et aktivt lægemiddel, mens deres sygdom er dårligt kontrolleret. Den primære vanskelighed med dette forsøgsdesign er, at det muligvis kun giver information om kortsigtet effektivitet. Det randomiserede seponeringsforsøg (se afsnit 2.1.5.2.4), som dog også kan inkorporere tidlig escape-funktioner, kan give information om langsigtet effektivitet.

2.1.5.2.3 Begrænset placeboperiode

I en situation, hvor langvarig placebobehandling ikke ville være acceptabel, kunne brugen af en placebogruppe i en kort periode i begyndelsen af et aktivt kontrolleret forsøg fastslå assayfølsomhed (i det mindste for kortsigtede effekter). Forsøget ville derefter fortsætte uden placebogruppen.

2.1.5.2.4 Randomiseret udtrækning

I et randomiseret seponeringsforsøg tildeles forsøgspersoner, der modtager en testbehandling i en bestemt periode, tilfældigt til fortsat behandling med testbehandlingen eller placebo (dvs. seponering af aktiv behandling). Forsøgspersoner i en sådan

Machine Translated by Google

Studiet kunne udledes af et organiseret åbent enkeltarmsstudie, fra en eksisterende klinisk kohorte (men normalt med en protokolspecificeret "wash-in"-fase for at fastslå den indledende baseline for behandling), fra den aktive arm af et kontrolleret forsøg eller fra en eller begge arme af et aktivt kontrolleret forsøg. Enhver forskel, der opstår mellem den gruppe, der modtager fortsat behandling, og den gruppe, der er randomiseret til placebo, vil demonstrere effekten af den aktive behandling.

Observationsperioden for behandling før randomisering kan være af en hvilken som helst længde; denne tilgang kan derfor bruges til at undersøge langsigtet persistens af effektivitet, når langvarig placebobehandling ikke ville være acceptabel. Observationsperioden efter seponering kan være af fast varighed eller kan anvende tidlig escape- eller time-to-escape-tilgange (f.eks. tilbagefald af depression). Som med designet med tidlig escape-metoden bør der lægges stor vægt på procedurer for overvågning af patienter og vurdering af studiets endepunkter for at sikre, at patienter, der ikke får succes med en tildelt behandling, identificeres hurtigt.

Den randomiserede seponeringsmetode er nyttig i flere situationer. For det første kan den være egnet til lægemidler, der synes at afhjælpe en episode med tilbagevendende sygdom (f.eks. antidepressiva), i hvilket tilfælde seponeringsstudiet i realiteten er et tilbagefaldsforebyggelsesstudie. For det andet kan det anvendes til lægemidler, der undertrykker et symptom eller tegn (kroniske smerter, hypertension, angina), men hvor et langvarigt placebokontrolleret forsøg ville være vanskeligt; i dette tilfælde kan studiet fastslå langsigtet effekt. For det tredje er designet særligt nyttigt til at bestemme, hvor længe en behandling skal fortsættes (f.eks. behandlinger efter infarkt med en betablokker).

Den generelle fordel ved randomiserede seponeringsdesigns, når de anvendes med et tidligt escape-endpoint, såsom tilbagevenden af symptomer, er, at perioden med placeboeksponering med dårlig respons, som en patient skulle gennemgå, er kort.

Doseringsproblemer kan løses med denne type design. Når alle patienter har modtaget en initial fast dosis, kan de i seponeringsfasen tilfældigt tildeles flere forskellige doser (samt placebo), hvilket er en særlig nyttig tilgang, når der er grund til at tro, at initial- og vedligeholdelsesdoserne kan være forskellige, enten af farmakodynamiske årsager eller fordi der er en betydelig akkumulering af aktivt lægemiddel som følge af en lang halveringstid for moderlægemidlet eller den aktive metabolit. Bemærk, at det randomiserede seponeringsdesign kan bruges til at vurdere dosis-respons efter et indledende placebokontrolleret titreringsstudie (se ICH E4). Titreringsstudiet er et effektivt design til at fastslå effektivitet, men giver i mange tilfælde ikke god dosis-responsinformation. Den randomiserede seponeringsfase, hvor respondenter tilfældigt tildeles flere faste doser og placebo, vil muliggøre grundige undersøgelser af dosis-respons, samtidig med at effektiviteten af titreringsdesignet kan anvendes i den indledende fase af forsøget.

Ved brug af randomiserede seponeringsdesigns er det vigtigt at forstå muligheden for seponeringsfænomener, hvilket antyder visdommen i relativt langsom nedtrapning. En patient kan udvikle tolerance over for et lægemiddel, således at der ikke opnås nogen fordel, men seponering af lægemidlet kan føre til sygdomsforværring, hvilket resulterer i en fejlagtig konklusion om vedvarende effekt. Det er også vigtigt at indse, at behandlingseffekter observeret i disse forsøg kan være større end dem, der ses i en uselekteret population, fordi randomiseret seponering

Machine Translated by Google

Studier er *beriget* med respondenter og ekskluderer personer, der ikke kan tolerere lægemidlet. Dette fænomen opstår, når forsøget eksplicit kun inkluderer forsøgspersoner, der tilsyneladende har reageret på lægemidlet, eller kun inkluderer personer, der har gennemført en tidligere fase af studiet (hvilket ofte er en indikator for et godt respons og altid indikerer evnen til at tolerere lægemidlet). I tilfælde af studier, der har til formål at bestemme, hvor længe en behandling skal fortsættes, giver sådanne adgangskriterier studiepopulationen og en sammenligning af interesse.

2.1.5.2.5 Andre designovervejelser I ethvert

placebokontrolleret studie kan ubalanceret randomisering (f.eks. 2:1, studielægemiddel til placebo) forbedre sikkerhedsdatabasen og kan også gøre studiet mere attraktivt for patienter og/eller forskere.

2.1.6 Fordele ved placebokontrollerede forsøg

2.1.6.1 Evne til at påvise effekt Ligesom

andre superioritetsforsøg indeholder et placebokontrolleret forsøg intern evidens for assayfølsomhed. Når en forskel påvises, kan den fortolkes uden henvisning til eksterne fund.

2.1.6.2 Målinger af "absolut" effekt og sikkerhed Det

placebokontrollerede forsøg måler den samlede farmakologisk medierede effekt af behandlingen. I modsætning hertil måler et aktivt kontrolleret forsøg eller et dosissammenligningsforsøg effekten i forhold til en anden behandling. Det placebokontrollerede forsøg tillader også en skelnen mellem bivirkninger forårsaget af lægemidlet og bivirkninger forårsaget af den underliggende sygdom eller "baggrundsstøj". Information om den absolutte effektstørrelse er værdifuld i et forsøg med tre grupper (test, placebo, aktiv), selvom forsøgets primære formål er sammenligning af test versus aktiv kontrol.

2.1.6.3 Effektivitet

Placebokontrollerede forsøg er effektive, idet de kan detektere behandlingseffekter med en mindre stikprøvestørrelse end nogen anden type samtidigt kontrolleret undersøgelse.

2.1.6.4 Minimering af effekten af forsøgsperson og undersøger Forventninger

Brug af en blindet placebokontrol kan mindske den forbedring, der følger af forsøgspersonens eller undersøgerens forventninger, fordi begge er klar over, at nogle forsøgspersoner ikke vil modtage aktivt lægemiddel. Dette kan øge studiets evne til at detektere reelle lægemiddeleffekter.

2.1.7 Ulemper ved placebokontrollerede forsøg

2.1.7.1 Etiske bekymringer (se afsnit 2.1.3 og 2.1.4)

Når der findes effektiv behandling, som vides at forhindre død eller irreversibel sygelighed, for en bestemt population, kan denne population normalt ikke undersøges etisk i placebokontrollerede forsøg; de specifikke tilstande og populationer, for hvilke dette gælder, kan være kontroversielle. Etiske bekymringer kan også rette studier mod mindre syge forsøgspersoner eller mod undersøgelse af kortsigtede endepunkter, når langsigtede resultater er af større interesse. Hvor en placebo-

Machine Translated by Google

Et kontrolleret forsøg er uetisk, og et aktivt kontrolleret forsøg ville ikke være troværdigt. Det kan være meget vanskeligt at studere nye lægemidler overhovedet. For eksempel ville det ikke blive betragtet som etisk at udføre et placebokontrolleret forsøg med et trombolytisk middel hos patienter med akut myokardieinfarkt. Alligevel ville det være vanskeligt i det nuværende miljø at etablere en gyldig non-inferioritetsmargin baseret på historiske data på grund af fremkomsten af akutte revaskulariseringsprocedurer, der kan ændre størrelsen af fordelene ved trombolytika. De designs, der er beskrevet i afsnit 2.1.5, kan være nyttige i nogle af disse tilfælde.

2.1.7.2 Praktiske bekymringer for patient og læge Læger og/eller patienter

kan være tilbageholdende med at acceptere muligheden for, at patienten vil blive tildelt placebobehandling, selvom der er generel enighed om, at tilbageholdelse eller udsættelse af behandling ikke vil resultere i skade.

Forsøgspersoner, der føler, at de ikke forbedrer sig, kan trække sig fra behandlingen, fordi de tilskriver manglende effekt til at være blevet behandlet med placebo, hvilket komplicerer analysen af studiet. Med forsigtighed kan afbrydelse på grund af manglende effektivitet dog undertiden bruges som et studiemål. Selvom dette kan give nogle oplysninger om lægemidlets effektivitet, er sådanne oplysninger mindre præcise end faktiske oplysninger om klinisk status hos forsøgspersoner, der modtager deres tildelte behandling.

2.1.7.3 Generaliserbarhed Det

argumenteres undertiden for, at ethvert kontrolleret forsøg, men især et placebokontrolleret forsøg, repræsenterer et kunstigt miljø, der giver resultater, der adskiller sig fra den sande "virkelige verden"-effektivitet. Hvis studiepopulationer ikke er repræsentative i placebokontrollerede forsøg på grund af etiske eller praktiske bekymringer, kan der opstå spørgsmål om generaliserbarheden af studieresultater. For eksempel kan patienter med mere alvorlig sygdom udelukkes fra placebokontrollerede forsøg via protokol, investigator eller patientvalg. I nogle tilfælde kan kun et begrænset antal patienter eller centre være villige til at deltage i studier. Hvorvidt disse bekymringer faktisk (i modsætning til teoretisk) begrænser generaliserbarheden, er ikke blevet fastslået.

2.1.7.4 Ingen sammenlignende information

Placebokontrollerede forsøg uden aktiv kontrol giver kun få nyttige oplysninger om sammenlignende effektivitet, information der er af interesse og betydning i mange tilfælde. Sådanne oplysninger kan ikke opnås pålideligt fra sammenligninger på tværs af studier, da betingelserne for studierne kan have været helt forskellige.

2.2 Samtidig kontrol uden behandling (se afsnit 1.3.2)

Det randomiserede kontrolforsøg uden behandling ligner i sine generelle egenskaber og sine fordele og ulemper det placebokontrollerede forsøg. I modsætning til det placebokontrollerede forsøg kan det dog ikke være fuldt blindet, og dette kan påvirke alle aspekter af forsøget, herunder forsøgspersonfastholdelse, patienthåndtering og alle aspekter af observation (se afsnit 1.2.2). Dette design er passende under omstændigheder, hvor et placebokontrolleret forsøg ville blive udført, bortset fra at blinding ikke er mulig eller praktisk. Når dette design anvendes, er det ønskeligt, at kritiske beslutninger, såsom egnethed og bestemmelse af effektmål eller ændringer i behandling, træffes af en observatør, der er blindet for behandlingstildeling. Beslutninger relateret til dataanalyse, såsom

Machine Translated by Google

Inkludering af patienter i analysesæt bør også foretages af personer uden adgang til behandlingstildeling. Se ICH E9 for yderligere diskussion.

2.3 Dosis-respons samtidig kontrol (se afsnit 1.3.3)

2.3.1 Beskrivelse Et dosis-

responsstudie er et studie, hvor forsøgspersoner tilfældigt tildeles to eller flere dosisgrupper, med eller uden en placebogruppe. Dosis-responsstudier udføres for at fastslå forholdet mellem dosis og effekt og bivirkninger og/eller for at demonstrere effekt. Den første anvendelse overvejes i ICH E4; anvendelsen til at demonstrere effekt er emnet for denne vejledning. Bevis for effekt kan være baseret på signifikante forskelle i parvise sammenligninger mellem dosisgrupper eller mellem dosisgrupper og placebo, eller på bevis for en signifikant positiv tendens med stigende dosis, selvom ingen to grupper er signifikant forskellige. I sidstnævnte tilfælde kan yderligere undersøgelse dog være nødvendig for at vurdere effektiviteten af de lave doser. Som nævnt i ICH E9 bør den specifikke tilgang til den primære effektanalyse være forudspecificeret.

Studier, hvor behandlingsgrupperne varierer i behandlingsregime, rejser mange af de samme overvejelser som dosis-responsforsøg. Da brugen af regimekontrollerede forsøg til at fastslå effekt er usædvanlig, fokuserer den nuværende diskussion på dosis-responsforsøg.

Der er flere fordele ved at inkludere en placebogruppe (nul-dosis) i et dosis-responsstudie. For det første undgår man studier, der er ufortolkelige, fordi alle doser producerer lignende effekter, så man ikke kan vurdere, om alle doser er lige effektive eller lige ineffektive. For det andet tillader placebogruppen et estimat af den samlede farmakologisk medierede effekt af behandlingen, selvom estimatet muligvis ikke er særlig præcist, hvis doseringsgrupperne er relativt små. For det tredje, da forskellen mellem lægemiddel og placebo generelt er større end forskellene mellem doser, kan brugen af placebo muliggøre mindre stikprøvestørrelser. Størrelsen af forskellige dosisgrupper behøver ikke at være identisk; f.eks. kan større stikprøver bruges til at give mere præcis information om effekten af mindre doser eller bruges til at øge studiets styrke for at vise en klar effekt af, hvad der forventes at være den optimale dosis. Dosis-responsstudier kan omfatte en eller flere doser af en aktiv kontrolbehandling. Randomiserede seponeringsdesigns kan også tildele forsøgspersoner til flere dosisniveauer.

2.3.2 Evne til at minimere bias Hvis dosis-

respons-studiet er blindet, deler det med andre randomiserede og blindede designs en evne til at minimere bias hos forsøgspersoner og forskere. Når et lægemiddel har farmakologiske virkninger, der kan bryde blindingen for nogle patienter eller forskere, kan det være lettere at bevare blindingen i et dosis-respons-studie end i et placebokontrolleret forsøg. Maskeringsbehandlinger kan nødvendiggøre flere sutter eller forberedelse af flere forskellige doser, der ligner hinanden.

2.3.3 Etiske spørgsmål

De etiske og praktiske bekymringer i forbindelse med et dosis-respons-studie ligner dem, der påvirker placebokontrollerede forsøg. Hvor der findes behandling, der vides at være effektiv til at forebygge død eller irreversibel sygelighed, er det ikke mere etisk acceptabelt bevidst at randomisere til subeffektiv kontrolbehandling end det er at randomisere til placebo. Hvor behandlingen er rettet mod mindre alvorlige tilstande, eller hvor toksiciteten af

Machine Translated by Google

Da terapien er betydelig i forhold til dens fordele, kan dosis-responsstudier, der bruger lavere, potentielt mindre effektive og mindre toksiske doser eller placebo, være acceptable for patienter og forskere.

2.3.4 Nytten af dosis-responsstudier og validiteten af inferens i særlige situationer

Generelt er et blindet dosis-respons-studie nyttigt til bestemmelse af effekt og sikkerhed i situationer, hvor et placebokontrolleret forsøg ville være nyttigt og har lignende troværdighed (se afsnit 2.1.4).

2.3.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der Kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer. Generelt gælder de

typer ændringer, der foretages i placebokontrollerede studier for at afbøde etiske, praktiske eller inferentielle problemer, også for dosis-responsstudier (se afsnit 2.1.5).

2.3.6 Fordele ved dosis-responsforsøg

2.3.6.1 Effektivitet

Selvom en sammenligning af en stor, fuldt effektiv dosis med placebo kan være maksimalt effektiv til at vise effekt, kan dette design producere uacceptabel toksicitet og giver ingen dosis-responsinformation. Når dosis-respons er monoton, er dosis-responsforsøget rimelig effektivt til at vise effekt og giver også dosis-responsinformation. Hvis den optimalt effektive dosis ikke er kendt, kan det være mere fornuftigt at studere en række doser end at vælge en enkelt dosis, der kan vise sig at være suboptimal eller have uacceptable bivirkninger.

2.3.6.2 Mulig etisk fordel I nogle tilfælde, især dem

hvor der sandsynligvis er dosisrelateret effekt og dosisrelateret vigtig toksicitet, kan dosis-respons-undersøgelsen repræsentere et forskelsvisende forsøg, der kan udføres etisk eller praktisk, selv hvor et placebokontrolleret forsøg ikke kunne, fordi der er grund til, at patienter og forskere accepterer mindre effektivitet til gengæld for større sikkerhed.

2.3.7 Ulemper ved dosis-responsstudie Et potentielt problem,

der bør erkendes, er, at en positiv dosis-respons-tendens (dvs. en signifikant korrelation mellem dosis og effektresultatet) uden signifikante parvise forskelle kan fastslå effekt (se afsnit 2.3.1), men kan efterlade usikkerhed om, hvilke doser (ud over den største) der rent faktisk er effektive. Et enkeltdosisstudie udgør naturligvis et lignende problem med hensyn til doser under den undersøgte, da det slet ikke giver nogen information om sådanne doser.

Det skal også bemærkes, at det ikke er ualmindeligt at vise ingen forskel mellem doser i et dosis-respons-studie; hvis der ikke er en placebogruppe, er dette normalt et uinformativt resultat.

Hvis det terapeutiske område slet ikke er kendt, kan designet være ineffektivt, da mange patienter kan blive tildelt subterapeutiske eller supraterapeutiske doser.

Machine Translated by Google

Dosis-respons-design kan være mindre effektive end placebokontrollerede titreringsdesign til at vise tilstedeværelsen af en lægemiddeleffekt; de giver dog i de fleste tilfælde bedre dosis-respons-information (se ICH E4).

2.4 Aktiv kontrol (se afsnit 1.3.4)

2.4.1 Beskrivelse Et aktivt

kontrolforsøg (positiv kontrol) er et forsøg, hvor et forsøgslægemiddel sammenlignes med et kendt aktivt lægemiddel. Sådanne forsøg er randomiserede og normalt dobbeltblindede. Det mest afgørende designspørgsmål er, om forsøget har til hensigt at vise en forskel mellem de to behandlinger eller at vise non-inferioritet eller ækvivalens. En sponsor, der har til hensigt at demonstrere effektivitet ved hjælp af et forsøg, der viser non-inferioritet af testlægemidlet i forhold til et standardmiddel, skal tage stilling til spørgsmålet om forsøgets assayfølsomhed, som beskrevet i afsnit 1.5. I et non-inferioritets- eller ækvivalensforsøg skal den aktive kontrolbehandling have en dokumenteret effektivitet ved den anvendte dosis og under undersøgelsens betingelser (se ICH E9: Statistiske principper for kliniske forsøg). Generelt betyder det, at det skal være et lægemiddel, der er acceptabelt i den region, som undersøgelserne vil blive indsendt til for samme indikation ved den dosis, der undersøges. Et superioritetsstudie, der favoriserer testlægemidlet, kan derimod let fortolkes som bevis for effekt, selvom dosis af aktiv kontrol er for lav, eller den aktive kontrol har usikker gavn (men ikke hvis den kan være skadelig). Et sådant resultat -- superioritet i forsøget med testmidlet i forhold til kontrolbehandlingen -- kan imidlertid kun fortolkes som en reel superioritet af testbehandlingen i forhold til kontrolbehandlingen, når den aktive kontrol anvendes til passende patienter i en passende dosis og tidsplan (se afsnit 1.4.3).

Manglende passende anvendelse af kontrolbehandlingen ville også gøre studiet ubrugeligt som et non-inferioritetsstudie, hvis testlægemidlets overlegenhed ikke påvises, fordi studiets assayfølsomhed ikke ville være sikret (se afsnit 1.5.2).

2.4.2 Evne til at minimere bias Et

randomiseret og blindet aktivt kontrolleret forsøg minimerer generelt bias hos forsøgspersoner og investigatorer, men en forsigtighed er berettiget. I et non-inferioritetsforsøg ved investigatorer og forsøgspersoner, at alle forsøgspersoner får aktivt lægemiddel, selvom de ikke ved hvilket et. Dette kan føre til en tendens til at kategorisere grænsetilfælde som succeser i delvist subjektive evalueringer, f.eks. i et antidepressivt studie, hvilket kan mindske observerede behandlingsforskelle og øge sandsynligheden for, at et fund af non-inferioritet ikke ville repræsentere bevis for effektivitet.

2.4.3 Etiske spørgsmål

Aktive kontrollerede forsøg anses generelt for at medføre færre etiske og praktiske problemer end placebokontrollerede forsøg, fordi alle forsøgspersoner modtager aktiv behandling.
Det skal dog bemærkes, at forsøgspersoner, der modtager en ny behandling, ikke modtager standardbehandling (ligesom en placebo-kontrolgruppe ikke gør) og muligvis modtager et ineffektivt eller skadeligt lægemiddel. Dette er en vigtig sag, hvis den aktive kontrolbehandling vides at forbedre overlevelsen eller mindske forekomsten af irreversibel sygelighed, dvs. tilstande, hvor en placebo- eller ingen kontrolbehandling ville være uacceptabel. Der bør derfor være en solid begrundelse for testbehandlingen. Hvis der ikke er nogen stærk grund til at forvente, at det nye lægemiddel er mindst lige så godt som standarden, kan et tillægsstudie (se afsnit 2.1.5.2.1) være mere passende, hvis forholdene tillader et sådant design.

Machine Translated by Google

2.4.4 Nytten af aktive kontrolforsøg og validiteten af inferens i særlige situationer

Når en ny behandling viser en fordel i forhold til en aktiv kontrol, fortolkes studiet let som effektfuldt, ligesom ethvert andet superioritetsforsøg, forudsat at det aktive kontrolforsøg faktisk ikke er skadeligt. Når et aktivt kontrolforsøg bruges til at vise effekt ved at påvise non-inferioritet, er der en særlig overvejelse af assayfølsomhed, som er behandlet ovenfor i afsnit 1.5. Det aktive kontrolforsøg kan også bruges til at vurdere sammenlignende effekt, hvis assayfølsomhed er fastslået.

2.4.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer Som tidligere diskuteret (afsnit 2.1.5) kan forsøg med

aktiv kontrol omfatte en placebogruppe, grupper med flere doser af testlægemidlet og/eller andre dosisgrupper af den aktive kontrol.
Sammenlignende dosis-respons-studier, hvor der er flere doser af både test- og aktiv kontrol, er typiske i smertestillende forsøg. Doserne i aktive kontrolforsøg kan være faste eller titrerede, og både cross-over- og parallelle designs kan anvendes. Assayfølsomheden af et non-inferioritetsforsøg kan undertiden understøttes af en randomiseret placebokontrolleret seponeringsfase til sidst (se afsnit 2.1.5.2.4) eller af en indledende kort periode med sammenligning med placebo (se afsnit 2.1.5.2.3). Studier af aktiv kontrol-overlegenhed i udvalgte populationer (ikke-respondere på anden behandling eller på den aktive kontrol) kan være meget nyttige og er generelt lette at fortolke, selvom resultaterne muligvis ikke er generaliserbare.

2.4.6 Fordele ved aktive kontrolforsøg

2.4.6.1 Etiske og praktiske fordele Det aktive kontroldesign,

uanset om det har til formål at vise ikke-inferioritet, ækvivalens eller overlegenhed, reducerer etiske bekymringer, der opstår som følge af manglende anvendelse af lægemidler med dokumenterede vigtige sundhedsmæssige fordele. Det imødekommer også patienters og lægers bekymringer om manglende anvendelse af dokumenteret effektiv behandling. Rekruttering og IRB/IEC-godkendelse kan lettes, og det kan være muligt at studere større stikprøver. Der kan være færre tilbagetrækninger på grund af manglende effektivitet.

2.4.6.2 Informationsindhold Hvor der er vist

bedre end en aktiv behandling, er aktive kontrolstudier let fortolkelige med hensyn til evidens for effekt. De større stikprøvestørrelser, der er nødvendige, er nogle gange mere opnåelige og acceptable i aktive kontrolforsøg og kan give mere sikkerhedsinformation. Aktive kontrolforsøg kan også, hvis de er korrekt designet, give information om relativ effekt.

2.4.7 Ulemper ved aktive kontrolforsøg

2.4.7.1 Informationsindhold Se afsnit 1.5 for

en diskussion af problemet med assayfølsomhed og forsøgets evne til at understøtte en effektkonklusion i ikke-inferioritets- eller ækvivalensforsøg. Selv når assayfølsomheden understøttes, og studiet er egnet til at detektere effekt, er der ingen direkte vurdering af effektstørrelsen, og det er også vanskeligere at kvantificere sikkerhedsresultater.

Machine Translated by Google

2.4.7.2 Stor stikprøvestørrelse

Generelt vælges den ikke-inferioritetsmargen, der skal udelukkes, konservativt for at være rimelig sikker på, at margenen ikke er større end den mindste effektstørrelse, som den aktive kontrol pålideligt ville forventes at have. Derudover anvendes ofte en endnu mindre ikke-inferioritetsmargen, da der normalt vil være en intention om at udelukke tab af mere end en rimelig brøkdel (se afsnit 1.5.1) af kontrollægemidlets effekt. Fordi valget af margen derfor vil være konservativt, kan stikprøvestørrelserne være meget store. I et forsøg med aktiv kontrol-overlegenhed er den forventede forskel mellem to lægemidler altid mindre end den forventede forskel mellem testlægemiddel og placebo, hvilket igen fører til store stikprøvestørrelser.

2.5 Ekstern kontrol (herunder historisk kontrol, se afsnit 1.3.5)

2.5.1 Beskrivelse Et

eksternt kontrolleret forsøg er et forsøg, hvor kontrolgruppen består af patienter, der ikke er en del af det samme randomiserede studie som den gruppe, der modtager forsøgsmidlet; dvs. der er ingen samtidig randomiseret kontrolgruppe. Kontrolgruppen er således ikke afledt af præcis den samme population som den behandlede population. Normalt er kontrolgruppen en veldokumenteret population af patienter observeret på et tidligere tidspunkt (historisk kontrol), men det kan være en gruppe på en anden institution observeret samtidigt, eller endda en gruppe på samme institution, men uden for studiet. Et eksternt kontrolstudie kan være et superioritetsstudie (f.eks. sammenligning med en ubehandlet gruppe) eller et non-inferioritetsstudie. Nogle gange udvælges visse patienter fra en større ekstern erfaring som kontrolgruppe på baggrund af særlige karakteristika, der gør dem lig behandlingsgruppen; der kan endda være et forsøg på at matche bestemte kontrol- og behandlede patienter.

I såkaldte baseline-kontrollerede studier sammenlignes patientens tilstand over tid med deres baseline-tilstand. Selvom disse studier nogle gange menes at bruge "patienten som sin egen kontrol", har de faktisk ikke en intern kontrol. I stedet sammenlignes ændringer fra baseline med et estimat af, hvad der ville være sket med patienterne i fravær af behandling med testlægemidlet. Både baseline-kontrollerede forsøg og forsøg, der bruger et mere kompliceret sekventielt on-off-on (lægemiddel, placebo, lægemiddel) design, men som ikke inkluderer en samtidigt randomiseret kontrolgruppe, er af denne type. Som nævnt sammenlignes de observerede ændringer fra baseline eller mellem studieperioder i disse forsøg altid, i det mindste implicit, med et estimat af, hvad der ville være sket uden interventionen. Sådanne estimater foretages generelt på baggrund af generel viden uden henvisning til en specifik kontrolpopulation. Selvom dette i nogle tilfælde er klart rimeligt, f.eks. når effekten er dramatisk, opstår hurtigt efter behandling og sandsynligvis ikke er opstået spontant (f.eks. generel anæstesi, kardioversion, målbar tumorkrympning), er det i de fleste tilfælde ikke så indlysende, og der bør søges en specifik historisk erfaring.

Designere og analytikere af sådanne forsøg skal være opmærksomme på begrænsningerne ved denne type undersøgelse og bør være forberedte på at retfærdiggøre dens anvendelse.

2.5.2 Evne til at minimere bias

Manglende evne til at kontrollere bias er den største og velkendte begrænsning ved eksternt kontrollerede forsøg og er i mange tilfælde tilstrækkelig til at gøre designet uegnet. Det er altid vanskeligt, og i mange tilfælde umuligt, at fastslå sammenlignelighed mellem behandlings- og kontrolgrupperne og dermed opfylde hovedformålet med en kontrolgruppe.

Machine Translated by Google

(se afsnit 1.2). Grupperne kan være forskellige med hensyn til en bred vifte af faktorer, udover brugen af studiets behandling, som kan påvirke resultatet, herunder demografiske karakteristika, diagnostiske kriterier, sygdommens stadium eller sværhedsgrad, samtidige behandlinger og observationsbetingelser (såsom metoder til vurdering af resultater, investigators forventninger). Sådanne forskelle kan omfatte vigtige, men ikke-erkendte prognostiske faktorer, der ikke er blevet målt. Blinding og randomisering er ikke tilgængelige for at minimere bias, når eksterne kontroller anvendes. Det er veldokumenteret, at ubehandlede historisk-kontrolgrupper har tendens til at have dårligere resultater end en tilsyneladende lignende valgt kontrolgruppe i et randomiseret studie, hvilket muligvis afspejler en selektionsbias. Kontrolgrupper i et randomiseret studie skal opfylde visse kriterier for at blive inkluderet i studiet, kriterier der generelt er strengere og identificerer en mindre syg population end det, der er typisk for eksterne kontrolgrupper.

En ekstern kontrolgruppe identificeres ofte retrospektivt, hvilket fører til potentiel bias i udvælgelsen. En konsekvens af den erkendte manglende evne til at kontrollere bias er, at den potentielle overbevisningsevne af resultater fra eksternt kontrollerede forsøg afhænger af at opnå langt mere ekstreme niveauer af statistisk signifikans og langt større estimerede forskelle mellem behandlinger, end det ville blive anset for nødvendigt i sideløbende kontrollerede forsøg.

Manglende evne til at kontrollere bias begrænser brugen af det eksterne kontroldesign til situationer, hvor effekten af behandlingen er dramatisk, og sygdommens sædvanlige forløb er meget forudsigeligt. Derudover bør brugen af eksterne kontroller begrænses til tilfælde, hvor endepunkterne er objektive, og virkningen af baseline- og behandlingsvariabler på endepunktet er velkarakteriseret.

Som nævnt gør manglen på randomisering og blinding, og de deraf følgende problemer med manglende sikkerhed for sammenlignelighed af testgruppe og kontrolgruppe, muligheden for betydelig bias iboende i dette design og umulig at kvantificere.
Ikke desto mindre kan nogle tilgange til design og udførelse af eksternt kontrollerede forsøg føre til, at de bliver mere overbevisende og potentielt mindre forudindtagede. Der bør vælges en kontrolgruppe, for hvilken der er detaljerede oplysninger, herunder, hvor det er relevant, individuelle patientdata vedrørende demografi, baseline-status, samtidig behandling og studieforløb. Kontrolpatienterne bør være så ens som muligt med den population, der forventes at modtage testlægemidlet i studiet, og bør være blevet behandlet i lignende omgivelser og på en lignende måde, undtagen med hensyn til studiebehandlingen. Studieobservationer bør anvende timing og metoder svarende til dem, der anvendes hos kontrolpatienterne. For at reducere udvælgelsesbias bør udvælgelsen af kontrolgruppen foretages, før der udføres sammenlignende analyser; dette er ikke altid muligt, da resultater fra disse kontrolgrupper kan være blevet offentliggjort. Enhver matchning af udvælgelseskriterier eller justeringer foretaget for at tage højde for populationsforskelle bør specificeres, før kontrolgruppen og studiets udførelse vælges. Hvor der ikke findes nogen åbenlys enkelt optimal ekstern kontrol, kan det være tilrådeligt at studere flere eksterne kontroller, forudsat at den analytiske plan konservativt specificerer, hvordan hver enkelt vil blive brugt til at drage konklusioner (f.eks. bør studiegruppen være væsentligt bedre end den mest gunstige kontrol for at konkludere effekt). I nogle tilfælde kan det være nyttigt at få et uafhængigt sæt af bedømmere til at revurdere effektmål i kontrolgruppen og i testgruppen på en blindet måde i henhold til fælles kriterier.

2.5.3 Etiske spørgsmål

Når et lægemiddel er beregnet til at behandle en alvorlig sygdom, for hvilken der ikke findes tilfredsstillende behandling, især hvis det nye lægemiddel anses for lovende på baggrund af teoretiske resultater

Machine Translated by Google

overvejelser, dyredata eller tidlig erfaring med mennesker, kan der være forståelig modvilje mod at udføre et sammenlignende studie med en samtidig kontrolgruppe af patienter, der ikke ville modtage den nye behandling. Samtidig er det ikke ansvarligt eller etisk at udføre studier, der ikke har nogen realistisk chance for troværdigt at vise behandlingens effektivitet. Det skal bemærkes, at mange lovende behandlinger har haft mindre dramatiske effekter end forventet eller slet ikke har vist nogen effekt, når de er testet i kontrollerede forsøg. Forskere kan i disse situationer stå over for meget vanskelige vurderinger. Det kan i særlige tilfælde være fristende at iværksætte et eksternt kontrolleret forsøg i håb om en overbevisende dramatisk effekt med et hurtigt skift til randomiserede forsøg, hvis dette ikke realiseres.

Alternativt, og generelt fortrinsvis, bør selv de tidligste undersøgelser randomiseres ved alvorlige sygdomme, hvor der ikke findes tilfredsstillende behandling, men hvor sygdomsforløbet ikke kan forudsiges pålideligt. Dette er normalt muligt, når undersøgelser udføres, før der er et indtryk af, at behandlingen er effektiv. Undersøgelser kan overvåges af uafhængige dataovervågningsudvalg, så dramatiske fordele kan opdages tidligt. Det sideløbende kontrollerede forsøg kan meget hurtigt opdage ekstreme effekter og kan derudover opdage beskedne, men stadig værdifulde, effekter, der ikke ville blive troværdigt demonstreret af et eksternt kontrolleret forsøg.

2.5.4 Nytten af eksternt kontrollerede forsøg og validiteten af inferens i Særlige situationer

Et eksternt kontrolleret forsøg bør generelt kun overvejes, når den forudgående tro på testbehandlingens overlegenhed i forhold til alle tilgængelige alternativer er så stærk, at alternative designs synes uacceptable, og den sygdom eller tilstand, der skal behandles, har et veldokumenteret og meget forudsigeligt forløb. Det er ofte muligt, selv i disse tilfælde, at anvende alternative, randomiserede, samtidigt kontrollerede designs (se afsnit 2.1.5).

Eksternt kontrollerede forsøg er mest sandsynligt overbevisende, når studiets endepunkt er objektivt, når resultatet af behandlingen er markant forskelligt fra den eksterne kontrolgruppe, og der opnås et højt niveau af statistisk signifikans for behandling-kontrol-sammenligningen, når de kovariater, der påvirker sygdommens udfald, er velkarakteriserede, og når kontrolgruppen ligner studiegruppen tæt i alle kendte relevante baseline-, behandlings- (bortset fra studielægemidlet) og observationsvariabler. Selv i sådanne tilfælde er der dog dokumenterede eksempler på fejlagtige konklusioner fra sådanne forsøg.

Når et eksternt kontrolleret forsøg overvejes, kan passende opmærksomhed på design og udførelse bidrage til at reducere bias (se afsnit 2.5.2).

2.5.5 Ændringer af design og kombinationer med andre kontroller, der Kan løse etiske, praktiske eller inferentielle problemer. Det eksterne

kontroldesign kan inkorporere elementer af randomisering og blinding ved hjælp af en randomiseret, placebokontrolleret seponeringsfase, ofte med tidlig escape-mulighed, som beskrevet tidligere (se afsnit 2.1.5.2.4). Resultaterne af den indledende behandlingsperiode, hvor forsøgspersoner, der synes at respondere, identificeres og opretholdes i behandling, "valideres" således af et stringent, stort set antagelses- og biasfrit studie.

Machine Translated by Google

2.5.6 Fordele ved eksternt kontrollerede forsøg Den største fordel ved

et eksternt kontrolleret forsøg er, at alle patienter kan modtage et lovende lægemiddel, hvilket gør studiet mere attraktivt for patienter og læger.

Designet har en vis potentiel effektivitetsforøgelse, fordi alle patienter udsættes for testlægemidlet, hvilket er særligt vigtigt ved sjældne sygdomme. På trods af brugen af en enkelt behandlingsgruppe i et eksternt kontrolleret forsøg bør estimatet af resultatet for den eksterne kontrolgruppe dog altid foretages konservativt, hvilket muligvis kan føre til en større stikprøvestørrelse end det, der ville være nødvendigt i et placebokontrolleret forsøg. Stor forsigtighed (f.eks. anvendelse af et strengere signifikansniveau) er påkrævet, fordi der sandsynligvis vil være både identificerede og uidentificerede eller umålelige forskelle mellem behandlings- og kontrolgrupperne, hvilket ofte favoriserer behandlingen.

2.5.7 Ulemper ved eksternt kontrollerede forsøg Det eksternt kontrollerede

studie kan ikke blindes og er underlagt patient-, observatør- og analytikerbias; disse er store ulemper. Det er muligt at afbøde disse problemer i et vist omfang, men selv de trin, der foreslås i afsnit 2.5.2, kan ikke løse sådanne problemer fuldt ud, da behandlingstildelingen ikke er randomiseret, og sammenligneligheden af kontrol- og behandlingsgrupper ved behandlingsstart og sammenligneligheden af patienters behandling under forsøget ikke kan sikres eller vurderes ordentligt. Det er veldokumenteret, at eksternt kontrollerede forsøg har en tendens til at overvurdere effekten af testterapier. Det bør erkendes, at test af statistisk signifikans udført i sådanne studier er mindre pålidelige end i randomiserede forsøg.

3. VALG AF DEN SAMTIDIGE KONTROLGRUPPE Tabel 1 beskriver anvendeligheden

af specifikke typer kontrolgrupper, og figur 1 viser et beslutningstræ til valg mellem forskellige typer kontrolgrupper.

Selvom tabellen og figuren fokuserer på valget af kontrol for at demonstrere effekt, tillader nogle designs også sammenligninger af test- og kontrolmidler. Valget af kontrol kan påvirkes af tilgængeligheden af behandlinger og af medicinsk praksis i specifikke regioner.

Den potentielle anvendelighed af de primære kontroltyper (placebo, aktiv og dosis-respons) i specifikke situationer og til specifikke formål er vist i tabel 1. Tabellen bør bruges sammen med teksten, der beskriver detaljerne i specifikke omstændigheder, hvor potentiel anvendelighed kan realiseres. I alle tilfælde antages det, at studierne er passende designet. Eksterne kontroller er et tilfælde, der er så særskilt, at de ikke er inkluderet i tabellen.

I de fleste tilfælde demonstreres effekt mest overbevisende ved at vise overlegenhed i forhold til en samtidig kontrolbehandling. Hvis et overlegenhedsforsøg ikke er muligt eller upassende af etiske eller praktiske årsager, og hvis en defineret behandlingseffekt af den aktive kontrol regelmæssigt ses (f.eks. som det er tilfældet for antibiotika i de fleste situationer), kan et non-inferioritets- eller ækvivalensforsøg anvendes, hvilket kan være overbevisende.

Machine Translated by Google

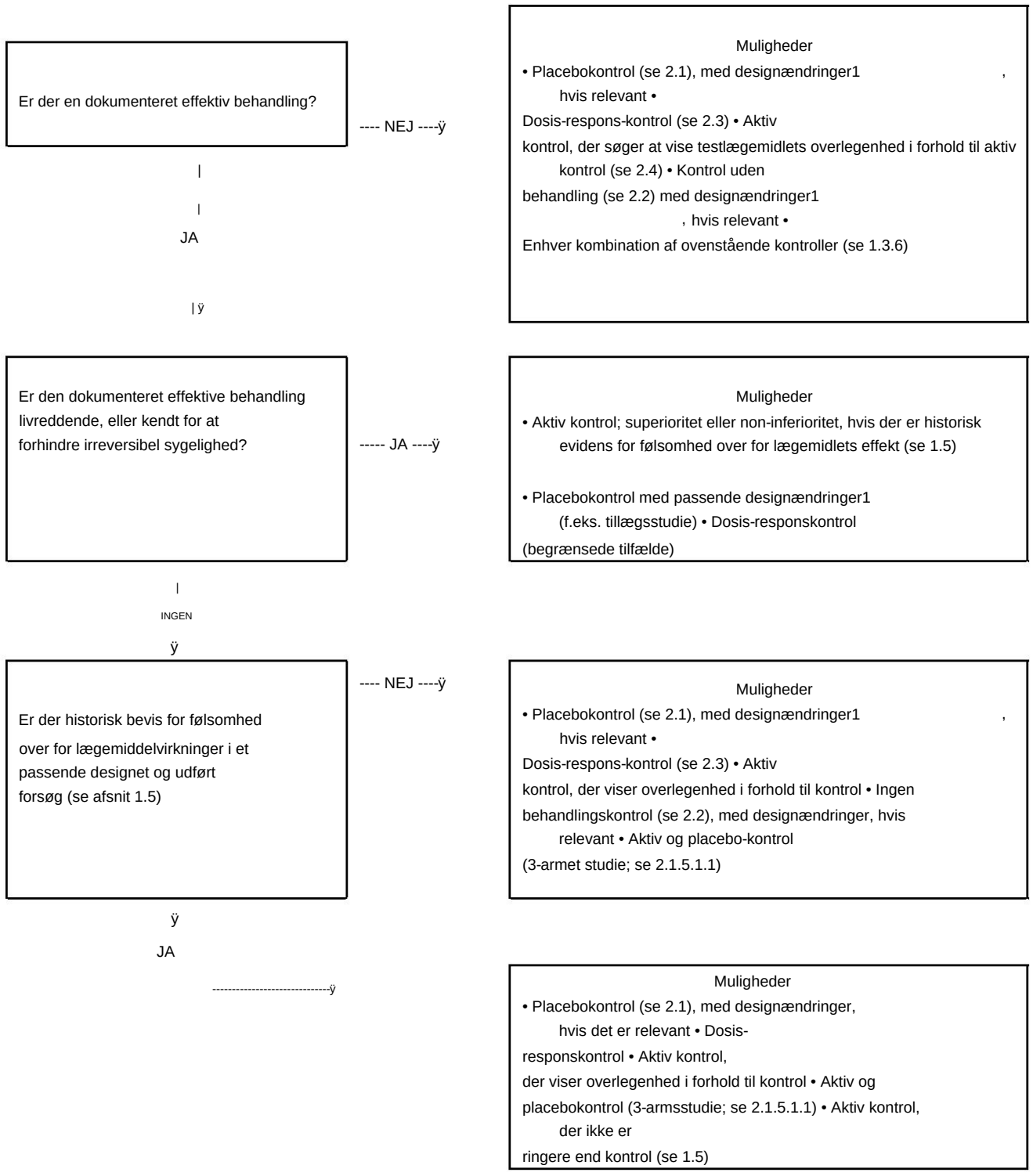
Tabel 1. Nytten af specifikke samtidige kontroltyper i forskellige situationer

	Type af kontrol							
Forsøgsmål	Placebo	Aktiv non-inferioritet	Aktiv Overlegenhed	Dosis Svar (D/H)	Placebo + Aktiv	Placebo + D/R	Aktiv + D/R	Placebo + Aktiv + D/R
Mål "absolut" effektstørrelse	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y
Vis eksistensen af effekt	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Vis dosis-Svarforhold	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y
Sammenlign terapier	N	P	Y	N	Y	N	P	Y

Y=Ja, N=Nej, P=Mulig, afhængigt af om der er historisk bevis for følsomhed over for lægemiddelvirkninger

Machine Translated by Google

Figur 1 Valg af samtidig kontrol til påvisning af effekt Denne figur viser den grundlæggende logik bag valget af kontrolgruppen; beslutningen kan afhænge af de tilgængelige lægemidler eller lægepraksis i den specifikke region.



[1] Tilføjelse, udskiftning, tidlig seponering, kort placeboperiode og randomiseret seponering (se afsnit 2.1.5.2).